

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Диагностика повреждений
плечевого сплетения**

**Электромиография при нейропатии
лицевого нерва**

Младенческая форма болезни Помпе

**Трансформация миастении
в боковой амиотрофический
склероз**

**Люмбосакральная моторная
полиневропатия**

NEURO
MUSCULAR

4

Тригамма®

Комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂
в комбинации с лидокаином



NEW

Показания:

- Невриты (в том числе ретробульбарные невриты);
- Невралгия;
- Полинейропатии (диабетическая, алкогольная и т. д.);
- Миалгии;
- Корешковые синдромы;
- Опоясывающий герпес;
- Парез лицевого нерва.

Более подробную информацию смотрите в инструкции по применению препарата



МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ
ИМ. Н. А. СЕМАШКО

ул. Б. Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172
тел: +7 (495) 912-46-24 www.mhfp.ru

Dantec™

Правильный диагноз - успешное лечение

Нейродиагностика

от ведущего мирового производителя



Электромиографы серии Keypoint нового поколения

Установлена новая планка качества регистрируемых сигналов для электромиографов. В приборах Dantec Keypoint новое качество сигнала и изящный дизайн сочетаются с традиционной простотой управления и надежностью конструкции. Теперь под индивидуальные требования пользователя может настраиваться как представление информации на экране монитора, так и вид печатного отчета. При этом настройки могут производиться как самим пользователем, так и удаленно по исходным данным пользователя. Программное обеспечение полностью русифицировано и работает на базе WINDOWS 7. Приборы выпускаются как в портативном исполнении, так и в виде рабочей станции.

Качество Ваших исследований с использованием электромиографов Dantec Keypoint не вызовет сомнений у самой требовательной аудитории.

Прицельное введение ботулотоксинов

Это стало возможным благодаря одноразовым подкожным электродам-иглам Bo-Ject. Они совмещают в себе иглу для инъекции и монополярный игольчатый электрод, что позволяет вводить ботулотоксин под контролем непрерывно регистрируемого сигнала ЭМГ. В качестве регистратора может использоваться любой электромиограф. Электроды-иглы выпускаются разной длины, при этом стабильность сигнала ЭМГ обеспечивает внутренняя пайка кабеля и иглы, применяемая только в электродах-иглах Bo-Ject производства Alpine Biomed.

Цена снижена
на 20%!

-20%

Концентрические игольчатые электроды эталонного качества

Одноразовые и многоразовые (автоклавированные) концентрические игольчатые электроды фирмы Alpine Biomed продолжают оставаться в мире «золотым стандартом». Стабильно высокое качество производства обеспечивает почти нулевой процент отбраковки игл, а тонкая шлифовка наконечника и придание ему формы «троакар» позволяют вводить иглу электрода практически безболезненно для пациента, без травмирования мышцы, т.к. мышечные волокна раздвигаются иглой без повреждения. Низкий уровень шума и высокая точность регистрируемого биопотенциала достигаются благодаря использованию специального запатентованного сплава в качестве внутреннего проводника вместо традиционной нержавеющей стали, а также экранированного кабеля с адаптивной системой компенсации импеданса.

Торговая марка Dantec хорошо известна в России как эталон качества в ЭМГ. Именно под этим брендом в Россию начали поступать как электромиографы Keypoint первых поколений, так и игольчатые электроды. И те и другие получили заслуженное признание у специалистов своим качеством и надежностью. В настоящее время эта торговая марка принадлежит датской фирме Alpine Biomed, чьим представителем в России является компания Инфомед-Нейро. Многолетний опыт работы с продукцией Dantec позволяет специалистам Инфомед-Нейро производить оперативную поставку и качественный сервис этой продукции на всей территории России.

ООО «Инфомед-Нейро» – эксклюзивный дистрибьютор продукции **Alpine Biomed** в России.
тел./факс: +7 495 645 4700, sales@im-neuro.ru
www.im-neuro.ru



Электронейромиографы производства компании «Нейрософт» для нейро- физиологических исследований

- Электронейромиография (моторная и сенсорная скорость проведения, F-волна, H-рефлекс (в том числе при парной стимуляции), моторный и сенсорный инчинг, тремор, коллизия моторного проведения, коллизия сенсорного проведения)
- Электромиография (спонтанная активность, интерференционная кривая, потенциалы двигательных единиц)
- Нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция, джиттер (single fiber EMG))
- Оценка количества двигательных единиц
- Дополнительные ЭМГ-методики (мигательный рефлекс, сакральный рефлекс, бульбокавернозный рефлекс, Т-рефлекс, вызванные кожные симпатические потенциалы)
- Соматосенсорные вызванные потенциалы мозга
- Зрительные вызванные потенциалы мозга
- Слуховые вызванные потенциалы мозга
- Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы
- Когнитивные вызванные потенциалы мозга (Рзоо, MMN, CNV)
- Транскраниальная магнитная стимуляция
- Интраоперационный мониторинг
- Вариабельность ритма сердца
- Отоакустическая эмиссия
- Электроретинография
- Электроокулография



Основана в 1992

ООО «Нейрософт»

Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5

Россия, 153000, г. Иваново, Главпочтамт, а/я 10

Телефон: +7 4932 24-04-34 Факс: +7 4932 24-04-35

E-mail: com@neurosoft.ru Internet: www.neurosoft.ru

Компания «Нейрософт» представляет широкий модельный ряд оборудования для решения разнообразных клинических задач: от элементарных (регистрация М-ответа) до самых сложных (нейрофизиологический интраоперационный мониторинг).

«Нейро-ЭМГ-Микро» — 2-канальный электронейромиограф



«Нейро-МВП-Микро (версия 2009)» — 2-канальный портативный компьютерный электронейромиограф со встроенной миниатюрной функциональной клавиатурой



«Нейро-МВП-8/4» — 8- и 4-канальные электронейромиографы с функциями исследования ВП мозга



«Скайбокс» — 5-канальный электронейромиограф



Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. И.А. Завалишин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

проф., д.м.н. С.С. Никитин (Москва)

к.м.н. Н.А. Супонева (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. Н.Г. Савицкая (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Р. Артеменко (Москва)

проф., д.м.н. А.Н. Бойко (Москва)

проф., д.м.н. Е.Л. Дадали (Москва)

проф., д.м.н. С.Н. Иллариошкин (Москва)

к.м.н. А.Л. Калинин (Москва)

проф., д.м.н. А.В. Карлов (Москва)

М.О. Ковальчук (Москва)

д.м.н. А.Л. Куренков (Москва)

к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)

проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва)

член-корр. РАМН, проф. М.А. Пирадов (Москва)

проф., д.б.н. А.В. Поляков (Москва)

д.м.н. Д.И. Руденко (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва)

проф., д.м.н. Н.Н. Спириин (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухорук (Москва)

проф., д.м.н. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)

проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)

проф., д.м.н. В.М. Казаков (Санкт-Петербург)

проф., д.б.н. Л.Ф. Касаткина (Москва)

проф., д.м.н. О.С. Левин (Москва)

к.м.н. С.Г. Николаев (Владимир)

М.Л. Новиков (Ярославль)

проф., д.м.н. А.С. Петрухин (Москва)

член-корр. РАМН, проф. О.М. Поздняков (Москва)

проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)

к.м.н. С.В. Ревенко (Москва)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф. И. Гаусманова-Петрусевич (Польша)

проф. А. МакКомас (Канада)

EDITOR-IN-CHIEF

I.A. Zavalishin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

DEPUTY EDITORS

S.S. Nikitin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Suponeva, MD, CMSci (Moscow)

EXECUTIVE SECRETARY

N.G. Savitskaya, MD, CMSci (Moscow)

EDITORIAL BOARD

A.R. Artemenko, MD, DMSci (Moscow)

A.N. Boiko, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

E.L. Dadali, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.N. Illarioshkin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.L. Kalinkin, MD, CMSci (Moscow)

A.V. Karlov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

M.O. Kovalchuk, MD (Moscow)

A.L. Kurenkov, MD, DMSci (Moscow)

S.V. Lapin, MD, CMSci (St.-Petersburg)

M.A. Lobov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

D.M. Merkulova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

M.A. Piradov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

A.V. Polyakov, MD, DBSci, Prof. (Moscow)

D.I. Rudenko, MD, DMSci (St.-Petersburg)

A.G. Sanadze, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.N. Spirin, MD, DMSci, Prof. (Yaroslavl)

I.A. Stokov, MD, CMSci (Moscow)

V.S. Sukhorukov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Schnayder, MD, DMSci, Prof. (Krasnoyarsk)

EDITORIAL COUNCIL

V.I. Vasiliev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.A. Grin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

V.M. Kazakov, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)

L.F. Kasatkina, MD, DBSci, Prof. (Moscow)

O.S. Levin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.G. Nikolaev, MD, CMSci (Vladimir)

M.L. Novikov, MD (Yaroslavl)

A.S. Petrukhin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

O.M. Pozdnyakov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

S.G. Radenska-Lopovok, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.V. Revenko, MD, CMSci (Moscow)

FOREIGN EDITORS

I. Hausmanowa-Petrusewicz, Prof. (Poland)

A. McComas, Prof. (Canada)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, стр. 15, Н.А. Супоневой
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шерай
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Служба рекламы
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 1818-8346
Нервно-мышечные
болезни.
2012. № 4. 1—80

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

4'12

Содержание

От редакции	7
-------------------	---

Лекции и обзоры

<i>С.В. Ревенко</i> Гармонические перспективы реографии	8
<i>М.Л. Новиков</i> Травматические повреждения плечевого сплетения: современные способы хирургической коррекции. Часть I. Диагностика повреждений плечевого сплетения	19
<i>Fausto Machicao, Dafin Fior Muresanu, Harald Hundsberger, Maren Pflüger, Alla Guekht</i> Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина	28

Оригинальные исследования

<i>Н.Г. Савицкая, А.В. Остафийчук, Н.А. Супонева, Д.С. Янкевич</i> Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва	36
<i>А.Л. Куренков, А.Р. Артеменко</i> Роль периферического нейромоторного аппарата в формировании тяжелых двигательных нарушений у больных с детским церебральным параличом	43

Клинический разбор

<i>А.Г. Санадзе, Л.Ф. Касаткина</i> Два случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз	53
<i>С.А. Мальмберг, Е.Н. Руденко</i> Люмбосакральная моторная полиневропатия	59
<i>Н.П. Котлукова, С.В. Михайлова, Т.М. Букина, Е.Ю. Захарова.</i> Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение	66

Конференции, симпозиумы, совещания

Отчет о симпозиуме «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» в рамках конференции НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов»	74
--	----

Выдающиеся российские неврологи

<i>Л.А. Сайкова</i> Владимир Семенович Лобзин. Жизненный путь и творческая деятельность	77
--	----

Contents

From the Editorial Staff	7
--------------------------------	---

Lectures and Reviews

<i>S.V. Revenko</i> Rheography: Harmonic perspectives	8
<i>M.L. Novikov</i> Traumatic brachial plexus injuries: Current surgical correction methods. Part I. Diagnosis of traumatic brachial plexus injury	19
<i>Fausto Machicao, Dafin Fior Muresanu, Harald Hundsberger, Maren Pflüger, Alla Guekht</i> The pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of actovegin	28

Original Investigations

<i>N.G. Savitskaya, A.V. Ostafiychuk, N.A. Suponeva, D.S. Yankevich</i> Possibilities of electromyography in the prediction of recovery from idiopathic facial neuropathy	36
<i>A.L. Kurenkov, A.R. Artemenko</i> Role of the peripheral neuromotor apparatus in the development of severe movement disorders in patients with infantile cerebral paralysis	43

Clinical Discussion

<i>A.G. Sanadze, L.F. Kasatkina</i> Two cases of transformation of myasthenia to amyotrophic lateral sclerosis	53
<i>S.A. Malmberg, E.N. Rudenko</i> Lumbosacral motor polyneuropathy	59
<i>N.P. Kotlukova, S.V. Mikhailova, T.M. Bukina, E.Yu. Zakharova</i> Infantile Pompe disease: Clinical picture, diagnosis, and treatment	66

Conferences, Symposia, Meetings

Report on the Symposium of the Society of Neuromuscular Disease Specialists in the framework of the Conference on Epileptic Doctor-Patient Cooperation	74
---	----

Distinguished Russian Neurologists

<i>L.A. Saikova</i> Vladimir Semenovich Lobzin: The course of life and creative activity	77
---	----

ИД «АБВ-пресс» представляет

Хроническая мигрень

Формат книги: 170 x 220 мм.

Бумага: мелованная матовая.

Объем: 485 страниц.

Переплет: мягкий.



Авторы: А.Р. Артеменко и А.Л. Куренков

В руководстве рассматриваются вопросы эпидемиологии, современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и дифференциальном диагнозе хронической мигрени. При определении риска развития хронической мигрени анализируется роль депрессии, тревоги, избыточного применения лекарственных препаратов для купирования приступов головной боли, дисфункции перикраниальных мышц и другие факторы. Отдельно обсуждаются патогенетические механизмы хронической мигрени – дисфункция церебральных антиноцицептивных систем, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация.

В руководстве приведены самые последние данные литературы и обобщен собственный опыт авторов по вопросам терапии хронической мигрени – особенностям купирования острого приступа головной боли, методам профилактического лечения и их эффективности в свете доказательной медицины, подробно рассмотрены нелекарственные методы лечения.

Как приобрести книгу?

Для того, чтобы получить книгу, вам необходимо отправить заполненную анкету на ее доставку, а также квитанцию с отметкой банка об оплате по факсу +7 (499) 929-96-19 или по e-mail: book@abvpress.ru, либо отправить в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, строение 15, НИИ Канцерогенеза, 3-й этаж, Издательский дом «АБВ-пресс».

Стоимость книги указана без учета доставки – 800 руб. Стоимость для членов Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» – 600 руб.

Анкету на доставку книги вы можете распечатать с сайта ИД «АБВ-пресс»: www.abvpress.ru

Извещение	Форма № ПД-4 ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679 Плательщик (ФИО) Адрес (с индексом)
	Книга А.Р. Артеменко и А.Л. Куренкова «Хроническая мигрень» (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. 00 коп. Плательщик (подпись) _____
Квитанция	Форма № ПД-4 ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679 Плательщик (ФИО) Адрес (с индексом)
	Книга А.Р. Артеменко и А.Л. Куренкова «Хроническая мигрень» (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. 00 коп. Плательщик (подпись) _____

От редакции

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады приветствовать вас со страниц очередного номера нашего журнала. Динамичность происходящих в мире изменений находит свое отражение и в медицине. В указах Президента Российской Федерации, подписанных 7 мая 2012 года (№ 597, 598, 606), сформулированы задачи развития здравоохранения и повышения квалификации медицинских работников. Минздрав России считает основным способом решения поставленных задач «гармонизацию программ российского медицинского образования с лучшими международными нормами». Сегодня, когда в медицинскую практику ускоренными темпами внедряются новые сложные диагностические и лечебные технологии и в геометрической прогрессии увеличивается объем и скорость обновления медицинской информации, только внедрение в медицинское образование инновационных методов обучения на всех его уровнях сможет обеспечить высокое качество медицинской помощи. Осенью этого года в Москве прошло несколько официальных мероприятий, определивших направление развития современной практической медицины, медицинского образования и науки.

Под общим лозунгом «От образования к практическому здравоохранению» прошли конференции «Инновационные обучающие технологии в медицине» (27–28 сентября) и «Непрерывное медицинское образование и качество медицинской помощи» (29 октября). Организаторами конференций выступили Национальная медицинская палата (НМП), Ассоциация профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования (АСМОК) и Российское общество симуляционного обучения в медицине (РОСОМЕД). В работе конференций приняли участие более тысячи представителей из разных регионов России, а также ближнего и дальнего зарубежья. Одним из основных вопросов, вынесенных на обсуждение, было развитие непрерывного медицинского образования (НМО) с участием профессиональных медицинских объединений. Обсуждение

мирового опыта развития НМО завершилось представлением пилотного проекта по непрерывному персонифицированному дистанционному обучению врачей первичного звена в России. Оживленную дискуссию вызвали вопросы готовности регионов страны к внедрению НМО и мотивации врачей к участию в нем. Сознывая потребность неврологов и нейрофизиологов в соответствующих предметно ориентированных модулях НМО, Общество специалистов по нервно-мышечным болезням приняло участие в работе конференций, активно включаясь во все проводимые дискуссии.

5 октября в Москве состоялся Первый национальный съезд врачей России. Главными обсуждаемыми вопросами были роль профессионального врачебного сообщества в реализации государственной политики в сфере охраны здоровья, выработка основных направлений профессиональной подготовки и кадровой политики в здравоохранении и развитие самоуправления в профессиональной врачебной среде.

Перечисленные мероприятия показали, что намеченная и в меру сил реализуемая программа Общества специалистов по нервно-мышечным болезням соответствует основным тенденциям развития отечественной медицины.

Положительные изменения в области медицинской политики не могут происходить без вашего участия. Убедительно просим вас высказывать свои пожелания, замечания и предложения, через журнал информировать широкую аудиторию о состоянии помощи пациентам с болезнями периферического нейромоторного аппарата в ваших регионах. Материалы, полученные от врачей-неврологов из разных областей, помогут журналу в выборе наиболее актуальных тем и сделают его интереснее и полезнее.

Редколлегия журнала «Нервно-мышечные болезни»

Гармонические перспективы реографии

С.В. Ревенко

Институт экспериментальной кардиологии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва

Контакты: Сергей Владимирович Ревенко s_revenko@mail.ru

В обзоре кратко описаны основные пути развития реографии. Особое внимание уделено практически забытому и вновь возрожденному методу гармонического анализа реограмм. Развитие электроники и компьютерных методов обработки данных позволило раскрыть потенциал этого направления реографии и рассмотреть перспективы разработки новых диагностических подходов на основе мультициклического гармонического анализа биоимпеданса.

Ключевые слова: гармонический анализ, биоимпеданс, реография, региональная активность автономной нервной системы, артериальные резонансы

Rheography: Harmonic perspectives

S.V. Revenko

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The review briefly describes the main ways of rheography development. Particular emphasis is laid on the practically forgotten and newly revived method of the harmonic analysis of rheograms. The development of electronics and computed methods of data processing could unveil the potential of this direction of rheography and consider prospects for developing new diagnostic approaches on the basis of a multicyclic harmonic analysis of bioimpedance.

Key words: harmonic analysis, bioimpedance, rheography, regional activity of the autonomic nervous system, arterial resonances

Введение

Реография (греч. *rhe* — течь, *graph* — писать) или, в более широком смысле, импедансная плетизмография является «рутинным» и надежным инструментом исследования в медицине и экспериментальной физиологии, исходно предназначенным для изучения кровенаполнения какого-либо участка тела путем измерения колебаний полного (активного резистивного и реактивного емкостного) электрического сопротивления (биоимпеданса) этого участка с помощью зондирующего переменного тока [1–9].

Первые сообщения о клинических применениях этого метода появились в 1930–40 гг. благодаря пионерским работам Е. Atzler, G. Lehmann [10], Н. Mann [11], L. Rosa [12], J. Nyboer [13] и отечественного исследователя А. Кедрова [14], работавшего в клинике профессора Г. Ланга. В течение последующих двух десятилетий реография пережила период бурного развития благодаря основополагающим работам А. Кедрова и Т. Либермана [15,16], W. Holtzer, К. Polzer и А. Mario [17], а также J. Nyboer [13, 18–20]. Особую популярность реография приобрела в результате работ W. Kubicek и соавт., в которых был изложен простой и изящный способ определения сердечного выброса на основе измерения биоимпеданса грудной клетки [21, 22]. В дальнейшем этот метод был развит в работах В. Лоллини, N. Raval и D. Bernstein [23–25]. В настоящее время различные варианты реографических методов нашли применение для оценки состояния периферического кровообращения в головном мозге

[5], позвоночнике [26], конечностях [27], легких [28–30], гепатобилиарной системе [31–34], а также в органах репродуктивной [35] и выделительной систем [4, 36–44]. Особая область реографии связана с ее применением для определения состава тела человека, о чем исчерпывающе изложено в монографии Д.В. Николаева и соавт. [9].

С учетом того, что ранние этапы развития реографии и ее применение в различных областях медицины детально освещены в обзорах и монографиях [3–8], в том числе и в электронной форме с ключевыми словами «реография» и «импедансная плетизмография», представляется излишним их подробное рассмотрение. Напоминая основные результаты этой области инструментальной физиологии и медицины, отметим, что настоящий обзор сосредоточен на важном направлении реографии, которое не получило должного развития — на изучении периодических колебаний биоимпеданса. Эта область реографии связана с выявлением периодических составляющих реограмм и называется гармоническим (спектральным) анализом биоимпеданса (frequency-domain analysis) — ГАБ.

Три способа анализа реографических кривых

Исходная запись биоимпеданса (реограмма) является сложной периодической кривой, на которой видны ритмы сердцебиения и дыхания. Анализ формы реограммы, т. е. анализ зависимости биоимпеданса от времени, выполняют с помощью определения координат характеристических точек (рис. 1). Такой вре-

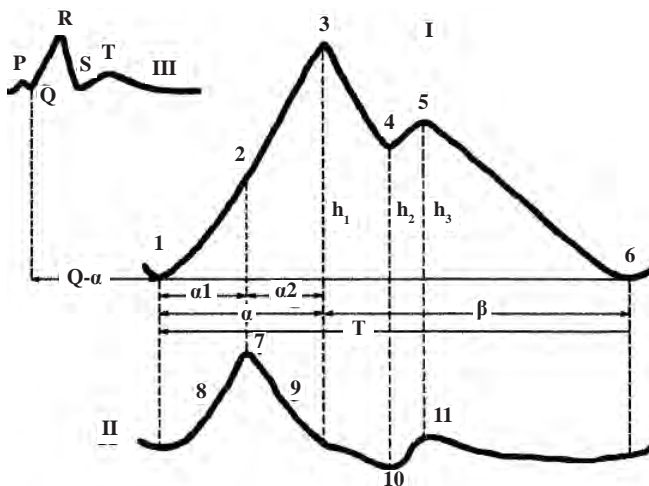


Рис. 1. Особые точки реограммы [7]: 1 – начало волны, 2 – точка проекции пика 1-й производной, 3 – вершина волны, 4 – инцизура, 5 – диастолическая волна, 6 – конец волны, 7 – вершина основного положительного зубца 1-й производной, 8 – восходящая часть основного положительного зубца 1-й производной, 9 – нисходящая часть основного положительного зубца 1-й производной, 10 – основной отрицательный зубец 1-й производной, 11 – дополнительный положительный зубец 1-й производной; T – время волны, α – время восходящей части волны, α_1 – время быстрого наполнения, α_2 – время медленного наполнения, β – время нисходящей части волны, $Q-\alpha$ – время распространения пульсовой волны, h_1 – амплитуда волны, h_2 – амплитуда на уровне инцизуры, h_3 – амплитуда диастолической волны. I – исходная реограмма. II – первая производная реограммы, III – электрокардиограмма

менной (*time-domain*) анализ позволяет получить важную информацию о величине сердечного выброса [6, 21–25] и сократимости левого желудочка сердца [45], а также выявить диагностические признаки сосудистых заболеваний [3–8, 14]. Изменения формы реограммы отражаются на координатах характеристических точек, которые служат основой для выработки диагностических признаков или для вычисления физиологических параметров. Например, размах колебаний реограммы предплечья (разность между ее максимальным и минимальным значениями) при базедовой болезни существенно выше нормы [14]. Недостатком временного анализа биоимпеданса является неустойчивость формы реограммы, ведущая к ошибкам в определении координат характеристических точек. Для улучшения точности измерения этих координат исследователи прибегают к различным математическим приемам, выполняя усреднение реограммы по нескольким кардиоциклам [27], дифференцирование (в том числе и двойное) исходной кривой с целью перевода малозаметных глазу «изгибов» в хорошо выявляемые «пики» [45], фильтрацию исходной записи или ее вейвлет-преобразование [46, 47]. Временной анализ реограмм включает в себя качественное описание кривой. Например, низкоамплитудные и высокочастотные (несколько герц) колебания реофаллограммы были названы «петушиным гребешком» [35]. В гармоническом анализе этим визуально определяемым

«гребешкам» соответствуют четкие количественные параметры «ближних резонансов» (см. ниже), которые обладают диагностической значимостью [48–50].

Другой вариант реографии – определение зависимости импеданса от частоты зондирующего тока (в некоторых работах эту зависимость ошибочно называют спектром реограммы). На рис. 2 показана зависимость биоимпеданса пальца человека от частоты зондирующего тока. Подобная частотная характеристика биоимпеданса раскрывает пассивные свойства биологической ткани, выражающиеся в зависимости ее электрического импеданса от частоты зондирующего тока. В настоящее время частотную характеристику биоимпеданса применяют для оценки водно-жирового баланса тканей организма, в том числе для диагностики эффективности диализа или контроля онкологических заболеваний [9, 51–53].

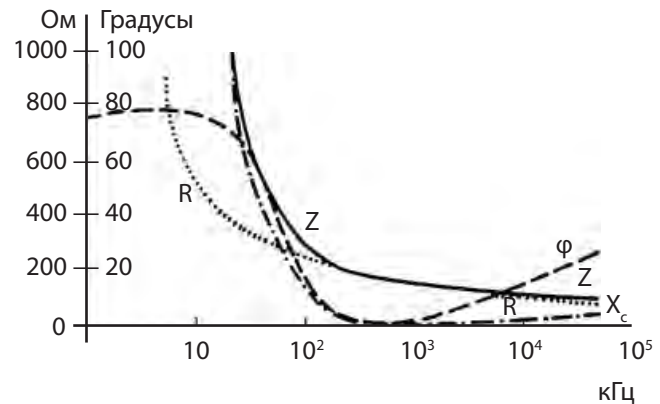


Рис. 2. Частотная характеристика биоимпеданса: зависимость активного (R) и емкостного (X_c) сопротивлений, а также амплитуды Z и фазы ϕ биоимпеданса пальца человека от частоты зондирующего тока [20]. По оси абсцисс – частота в логарифмическом масштабе (кГц), по оси ординат – амплитуда биоимпеданса и его составляющих в омах, а также фазовый угол в градусах

Наконец, 3-й способ оценки реографических данных – это ГАБ. Он основан на двух основополагающих свойствах реограммы: ее стационарности (неизменности всех статистических характеристик во времени, например неизменности среднего значения реограммы) и периодичности. Разумеется, эти свойства проявляются с определенной и ограниченной точностью, поскольку вариабельность биологических ритмов (например, сердцебиения и дыхания) типична для живого организма.

В результате гармонического анализа исходная реограмма с ее сложной формой представляется как сумма нескольких синусоид (гармоник), которые отличаются друг от друга амплитудой и относительным сдвигом по оси времени (фазой). Таким образом, все сложное многообразие характеристических точек реограммы (см. рис. 1), многие из которых определяются со значительными погрешностями из-за неустой-

чивой формы анализируемой кривой, заменяют объективно вычисленными амплитудами, фазами и частотами составляющих гармоник (рис. 3). Для ритмичных (периодических) кривых составляющие синусоиды отличаются кратными частотами. Благодаря этому свойству самую медленную синусоиду называют основной (1-й) гармоникой, а другие – соответственно 2-й, 3-й и т. д. Объективное количественное описание формы реограммы на основе ее гармонического анализа впервые выполнил профессор Свердловского медицинского института В.В. Скрыбин с помощью аналогового японского анализатора спектра EA-101 [54]. Первые цифровые варианты ГАБ (см. рис. 3) были осуществлены нашими соотечественниками А. Фролькисом и Г. Борисовой [31–33], а также А. Флейшманом [55].

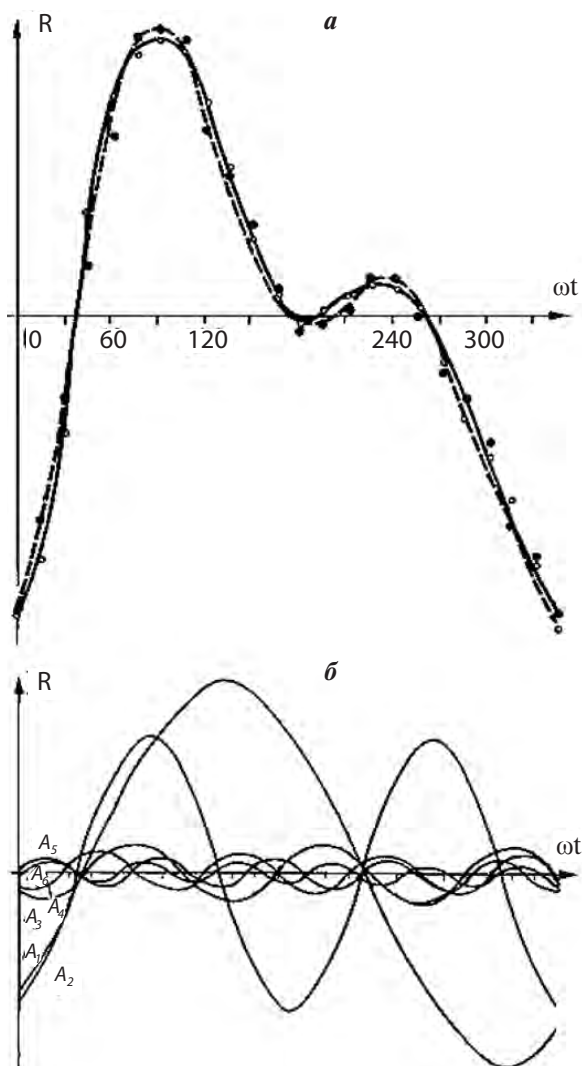


Рис. 3. Первый цифровой спектр реограммы; а: сплошная линия – экспериментальная реографическая кривая печени человека в норме, пунктирная линия – расчетная кривая, построенная по сумме 6 гармоник A_1 – A_6 ; б: гармоники A_1 – A_6 . Ось абсцисс: фаза, в градусах. Ось ординат: импеданс, в условных единицах [33]

Ранние применения гармонического анализа в реографии

В 1960–70-е годы ГАБ выполняли с помощью аналоговых спектроанализаторов, которые выделяли из входного сигнала (биоимпеданса) синусоидальные составляющие с помощью селективных фильтров, не проводя вычислений [5, 54, 56]. Несмотря на существенные ограничения в разрешающей способности такого варианта ГАБ, в этих исследованиях удалось выявить увеличение доли высоких частот (20–30 Гц) и снижение доли низких частот (2–4 Гц) в реоэнцефалограмме у больных церебральным атеросклерозом по сравнению с нормой. Следует отметить, что теоретически аналоговый ГАБ можно применять для отрезков сигналов любой длительности и, соответственно, для измерения ритмов изменений биоимпеданса на любых низких частотах. К сожалению, из-за инструментальных ограничений аналоговых спектроанализаторов 1960–70-х годов исследователи не могли анализировать реограмму в области частот ниже 1 Гц и обнаружить в ней дыхательный и майеровский ритмы, а также исследовать тонкую структуру пульсовых гармоник (см. ниже). В настоящее время выполнение ГАБ с помощью аналоговых приборов представляет только исторический интерес.

На рис. 3 показан результат первого цифрового варианта метода ГАБ, выполненного для реограммы печени [33]. Из-за ограниченных возможностей вычислительной техники того времени исследователи выполняли ГАБ не длительного отрезка (эпохи) реограммы, а ее короткого «типичного» фрагмента, включавшего в себя только 1 кардиоцикл. Получаемый спектр соответствовал не реально измеряемой, а идеализированной реограмме, в которой выбранный «типичный» фрагмент был математически повторен бесконечное число раз. В результате амплитудный спектр реограммы состоял только из гармоник с частотами, кратными частоте сердечных сокращений (ЧСС). В таком спектре невозможно получить пики на других частотах, которые выявляют с помощью мультициклического гармонического анализа реальной реограммы, включающей в себя сотни неидентичных кардиоциклов (см. ниже). Несмотря на указанные недостатки, моноциклический ГАБ оказался эффективным диагностическим инструментом.

Принципиальное преимущество ГАБ по сравнению с анализом во временной области наглядно показала работа А. Фролькиса и Г. Борисовой [32], в которой сопоставлялись результаты временного и частотного исследований гепатобилиарной системы здоровых испытуемых и пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Особый интерес вызвала группа пациентов с хроническим холециститом, при котором нарушения внутрипеченочной гемодинамики не столь выражены, как в случаях цирроза печени. Применение традиционных параметров вре-

менного анализа (т. е. амплитудных и временных координат характерных точек реограммы и их математических комбинаций), включающих в себя систолический индекс, расстояния от зубца Q кардиограммы до начала систолической и диастолической волн реограммы, а также другие параметры, не выявило достоверных отличий реограмм от нормы у половины этих пациентов. В то же время ГАБ печени выявил достоверное снижение высоты 3 первых пульсовых (сердечных) гармоник у данных пациентов. Таким образом, незначительные изменения формы реограммы в некоторых случаях могут быть выявлены только с помощью ГАБ.

Преимущество ГАБ перед временным анализом подтверждено также исследованием О. Schuhfried и соавт. [27]. В этой работе установлено, что только амплитуда 3-й гармоники реограммы ног пациентов с атеросклерозом нижних конечностей обладала диагностической значимостью, позволяя выявить 91 % пациентов с атеросклерозом и подтвердить его отсутствие у такого же процента здоровых испытуемых. Учитывая, что в нормальной пульсовой волне в магистральных артериях амплитуды гармоник биоимпеданса монотонно и довольно резко падают при увеличении их номера, суммарный вклад 1-й и 2-й гармоник в форму реограммы существенно превышает вклад 3-й гармоники. Рассматриваемая работа показала бесперспективность временного анализа реограмм ног пациентов с атеросклерозом нижних конечностей не только для выявления тяжести заболевания, но даже для его диагностики, поскольку характерные точки реограммы значительно больше зависят от 1-й и 2-й гармоник, чем от 3-й, единственно важной для диагноза. В то же время у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей определенное «спрямление» нисходящей фазы реограммы заметно «невооруженным» глазом. Как и в случае с особой формой реофаллограммы, удачно названной «петушиным гребешком» [35], человеческий глаз выполняет элементы частотного анализа формы сигнала, который в строгом варианте осуществляется методом ГАБ. Следует заметить, что в рассматриваемой работе [27] для ГАБ выбирали не «типичный», а усредненный фрагмент реограммы длиной в 1 кардиоцикл, что эквивалентно низкочастотной фильтрации, стабилизирующей параметры низших гармоник за счет подавления высших.

Аналогичные результаты, свидетельствующие об объективном характере метода ГАБ для оценки функционального состояния сосудов и его высокой диагностической значимости (даже в моноциклическом варианте), получены при исследовании мозгового кровообращения [5, 54–60], гепатобилиарного кровотока [61] и системной гемодинамики [62–64]. Анализ точности представления реографической кривой суммой синусоидальных гармоник приведен в работе В. Лоллини [65], в которой показано, что сумма всего

лишь трех начальных гармоник отображает важнейшие особенности этой кривой (см. рис. 3).

Следует обратить внимание на особенность применения метода ГАБ, для которой нет очевидного объяснения. Дело в том, что гармонический анализ приводит к двум наборам чисел (амплитуды и фазы гармоник), которые «равноправны» в качестве параметров, описывающих форму реограммы. Несмотря на это, для изложения результатов ГАБ исследователи предпочитают использовать только амплитуды гармоник, но не их фазы. Редкое исключение представляет собой работа О. Келлера и И. Эйнгорна [57], в которой использовали полный набор из 10 параметров для 5 гармоник. Эта работа показала, что фазы гармоник также являются информативными параметрами, зависящими от состояния церебральной гемодинамики: знак разности фаз 1-й и 2-й гармоник был противоположным в норме и при декомпенсированном церебральном атеросклерозе («фазовая инверсия»).

Мультициклический ГАБ

Впервые цифровой мультициклический вариант ГАБ был описан в работе А. Нестерова и соавт. [66]. Реограммы пальца человека были получены и проанализированы с помощью оригинального измерительного комплекса (НПФ «Биола», Москва). Гармонический анализ длинных эпох реограммы, включающих в себя сотни кардиоциклов, обладает двумя преимуществами перед моноциклическим вариантом ГАБ, оперирующим с фрагментом реограммы длиной в 1 сердечный цикл. Первое преимущество заключается в расширении изучаемого частотного диапазона в сторону низких частот. Действительно, нижняя граница этого диапазона равна обратной величине длительности анализируемого фрагмента (эпохи) реограммы. В работе А. Нестерова для «обзорного» спектра, включавшего в себя все характерные пики спектра реограммы, выбирали эпоху с длительностью 25,6 с, что соответствует нижней границе частотного диапазона 0,04 Гц.

Второе преимущество мультициклического ГАБ основано на том, что все частоты, представленные в спектре с помощью преобразования Фурье, являются кратными величинами самой малой частоты, т. е. нижней границы частотного диапазона. Это означает, что нижняя частотная граница одновременно служит и разрешением спектра по частоте. Таким образом, расширение анализируемого частотного диапазона в сторону низких частот одновременно улучшает разрешение спектра по частоте, открывая возможность анализа его тонкой структуры (см. ниже).

Верхняя частота спектра равна половине частоты дискретизации аналогового сигнала (80 Гц [66]). Разрешение спектра по амплитуде зависит от инструментального шума реографа и от параметров аналого-цифрового преобразователя. Его можно повысить с помощью ряда приемов, в том числе путем увеличе-

ния длительности анализируемого фрагмента реограммы с усреднением спектров, полученных по нескольким эпохам. В результате удалось добиться разрешения спектра по амплитуде 10 мкОм [48, 66, 67].

Типичный обзорный спектр реограммы

Рассмотрим типичный обзорный спектр фаланги пальца здорового человека (рис. 4). На этом спектре проявляется очевидное преимущество мультициклического

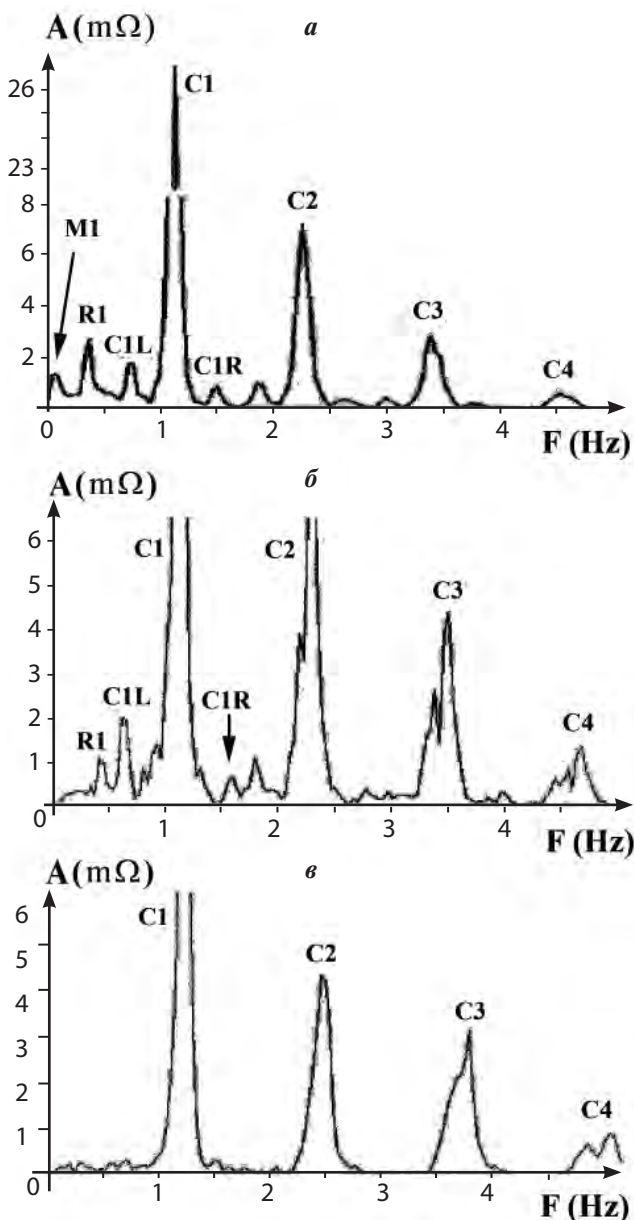


Рис. 4. Спектр биоимпеданса пальца человека [66]: а — обзорный спектр со всеми периодическими компонентами реограммы: М1 — пик Майера; R1 — респираторный пик; C1 — первая сердечная (нульсовая) гармоника, C1L и C1R — левый и правый «лепестки» сердечного тризубца; C2, C3, C4 — 2, 3 и 4-я сердечные гармоники. Ось абсцисс (F) — частота в герцах, ось ординат (mΩ) — амплитуда спектра в миллиомах. Частотная полоса 0,08–15,0 Гц; б, в — спектры импеданса в норме (б) и при задержке дыхания (в). Частотная полоса 0,3–15,0 Гц (в этой полосе пик М1 отсутствует)

ного ГАБ перед моноциклическим: первый содержит несколько пиков, которые невозможно получить моноциклическим ГАБ. Прежде всего, новыми являются пики на частотах волны Майера (M1, около 0,1 Гц) и дыхания (R1, 0,3–0,5 Гц). То, что системное артериальное давление периодически изменяется на данных частотах, является хорошо известным фактом, однако до сих пор не было простого неинвазивного способа регистрировать колебания гемодинамических параметров на этих частотах.

Известно, что происходящие на частоте Майера гемодинамические процессы связывают с уровнем активности симпатической системы [68, 69], в силу чего исследователи не прекращают попыток разработать удобный и неинвазивный способ их регистрации [70]. Метод мультициклического ГАБ представляет собой новый способ измерения интенсивности колебаний в сосудистой системе на частоте Майера, обладающий определенными преимуществами перед единственно существующим на сегодняшний день неинвазивным фотоплетизмографическим методом А. Dekker [70].

Особый интерес в спектре биоимпеданса представляет респираторный пик R1 (см. рис. 4), который, на первый взгляд, можно объяснить механическим воздействием легочных экскурсий на кровотоки в магистральных артериях. В действительности дело обстоит сложнее. Несомненно, прямое механическое действие легких на артериальную систему должно проявиться не только в спектральном пике биоимпеданса R1, но и в M1, поскольку дыхание содержит колебательную компоненту и на майеровской частоте, близкой к 0,1 Гц [71]. В то же время эти пики связаны не только с системной гемодинамикой, но и с регионарными процессами. Действительно, при остановленном в руке кровотоке по-прежнему регистрировали спектральные пики M1 и R1 реограммы пальца, хотя их амплитуды по сравнению с исходными значениями (рис. 5а) снизились (рис. 5б) [66]. В данных условиях происхождение этих пиков можно объяснить только вазотропными нервными влияниями, которые изменяли состояние кровеносных сосудов (и вызвали перераспределение крови в пальце) в майеровском и дыхательном ритмах. Таким образом, мультициклический ГАБ способен обнаружить не только гемодинамические процессы, вызванные проходящей пульсовой волной, но и ритмичные регионарные нейрогенные влияния на частотах Майера и дыхания. Следует отметить, что само существование нейрогенных вазомоторных влияний на указанных частотах было установлено в острых опытах на животных еще в XIX в. немецкими физиологами К. Людвигом, Э. Герингом, Л. Траубе и С. Майером. Метод мультициклического ГАБ позволяет количественно оценить эти влияния неинвазивным способом. По вопросу природы майеровского ритма в литературе нет единого мнения, хотя большинство исследователей связывают его с активностью

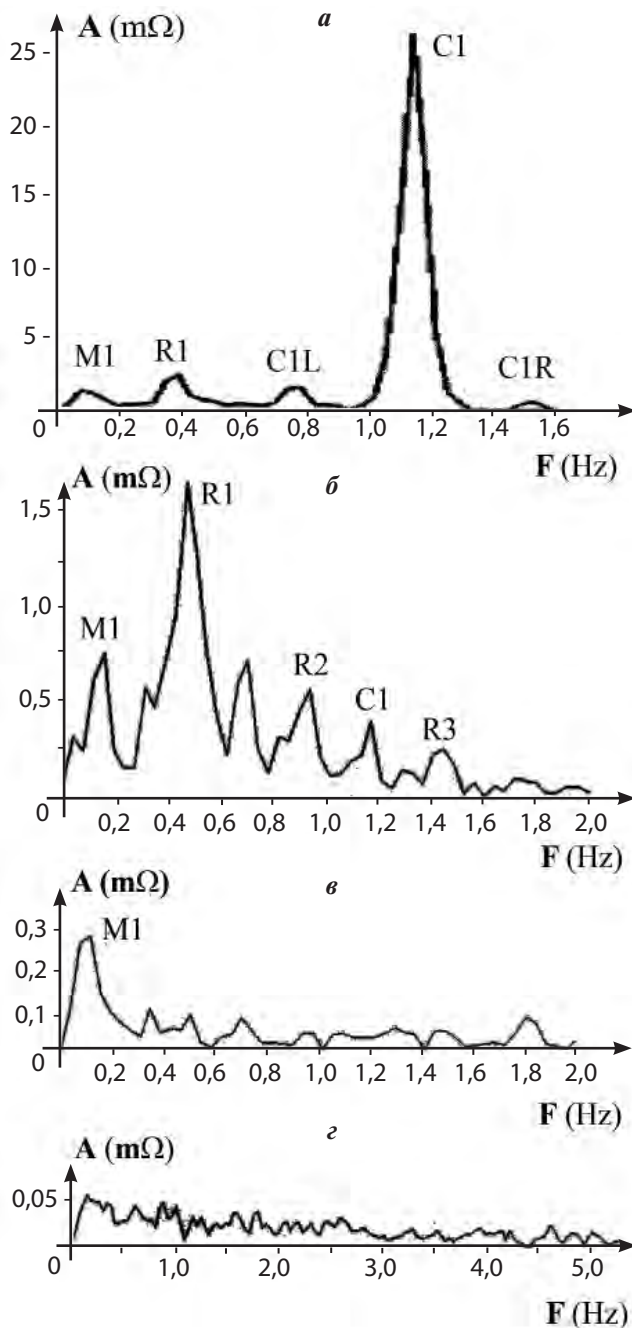


Рис. 5. Амплитудные спектры биоимпеданса фаланги пальца человека в норме (а), при остановленном в руке кровотоке и нормальном дыхании (б), а также при остановленном кровотоке и дыхании (в): M1 – пик Майера; R1, R2, R3 – дыхательные гармоники; C1 – 1-й сердечный пик; C1L и C1R – левый и правый боковые сердечные пики. Ось абсцисс (F) – частота в герцах, ось ординат (mΩ) – амплитуда спектра в миллиомах. Частотная полоса 0,08–15,0 Гц; г – спектр шума импеданса хлорсеребряных электродов, погруженных в физиологический раствор при базовом сопротивлении 40 Ом [66]

симпатической системы [68, 69]. Любопытно, что комбинированная остановка дыхания и местного кровообращения (рис. 5в) устранила респираторный пик и его гармоники из спектра реограммы, однако не подавила пик Майера [66].

Специалисты по инструментальным шумам хорошо знают возможность ошибок при регистрации спектров на низких частотах. Чтобы проверить, не связан ли единственный регистрируемый пик Майера в условиях остановки дыхания и регионарного кровотока с шумом электродов и измерительной аппаратуры, оценили спектр импеданса физиологического раствора (рис. 5г). Видно, что в рассмотренном опыте (см. рис. 5в) пик Майера в 6 раз превышал низкочастотный аппаратный шум [66].

Респираторная модуляция пульсовой волны

Высокая разрешающая способность реализованного метода ГАБ позволила изучить тонкую структуру спектра реограмм, под которой понимаются все пики, регистрируемые в дополнение к главным (M1, R1 и C1 совместно с их гармониками), а также особенности формы главных пиков, позволяющие обнаруживать явление их «расщепления» (см. ниже). Из пиков тонкой структуры наиболее заметны левый (C1L) и правый (C1R) боковые «лепестки» 1-го сердечного пика C1, а также аналогичные боковые «лепестки» 2-й пульсовой гармоники C2 (см. рис. 4а, б). Боковые «лепестки» симметричны относительно основного пика и отодвинуты от него по горизонтали ровно на частоту дыхания. Связь боковых «лепестков» с дыханием выявляется в опыте с задержкой дыхания, при которой указанные «лепестки» пропадают (см. рис. 4б, в). Таким образом, сердечный пик и его боковые «лепестки» представляют собой характерную спектральную структуру реограммы (кардиотрезубец). Из физики известно, что такая структура спектра отражает амплитудную модуляцию быстрого синусоидального процесса (пульсовые колебания) медленным процессом (дыханием). Одним из механизмов такой модуляции может быть нейрогенный контроль силы сокращения миокарда в ритме дыхания. В таком случае спектральный кардиотрезубец может свидетельствовать об интенсивности нейрогенной модуляции работы миокарда. Выяснение природы и диагностической значимости спектрального кардиотрезубца – задача будущих исследований.

Характерная особенность тонкой структуры спектра реограммы пальца заключается в расщеплении сердечных пиков (см. рис. 4б), особенно заметном на 2, 3 и 4-й сердечных гармониках. Остановка дыхания устраняла «расщепленность» 2-й и 3-й гармоник сердечного пика (см. рис. 4в). Это обстоятельство позволяет связать «двойную структуру» пиков сердечных гармоник с частотной модуляцией работы сердца дыхательной активностью, т. е. с хорошо известным фактом зависимости ЧСС от фаз дыхания. При частотной модуляции расстояние между максимумами расщепленного пика пропорционально номеру гармоники. Не исключено, что наблюдаемое расщепление 4-й гармоники при остановленном дыхании отражает

известную частотную модуляцию сокращений сердца майеровским процессом. Расщепление пульсовых гармоник представляется альтернативным способом оценки нейрогенной модуляции водителя ритма сердца в дополнение к традиционному методу анализа вариаций ЧСС.

Спектральный анализ реофаллограммы: MR-парадокс

Мультициклический гармонический анализ пенильного биоимпеданса здоровых испытуемых и пациентов с эректильными дисфункциями выявил ряд новых фактов [48]. На рис. 6 показаны обзорные спектры пенильного импеданса здоровых испытуемых. Обращает на себя внимание парадоксальный факт: майеровский M1 и респираторный R1 спектральные пики реофаллограммы выше пульсового пика C1. Напомним, что противоположное соотношение высот этих пиков наблюдается для магистральных сосудов в скелетных мышцах (см. рис. 4а). Аналогичный MR-парадокс характерен и для мочевого пузыря [72, 73]. По-видимому, диаметр кровеносных сосудов в гладкомышечных органах, подобных пенису и детрузору мочевого пузыря, в существенно большей степени изменяется благодаря ритмичным сосудодвигатель-

ным нейрогенным влияниям, чем из-за пульсирующего давления в питающих артериях. Иными словами, вазомоторные нервы, а не пульс служат главной причиной периодических расширений и сужений кровеносных сосудов в исследованных гладкомышечных органах. Снижение пиков M1 и R1 по сравнению с нормой является диагностическим признаком васкулогенной эректильной дисфункции [48].

Спектральный анализ реофаллограмм: ближние резонансы

Среди спектров пенильного биоимпеданса в норме [48] (см. рис. 6) особый интерес представляют пульсовые гармоники C1–C6. Известно, что у здорового человека амплитуды пульсовых гармоник биоимпеданса пальца руки [66, 67], руки по ходу лучевой артерии [62], ноги [27] и печени [33] представляют собой монотонно спадающий ряд. Эта монотонность амплитуд гармоник отражает как исходную структуру пульсовой волны давления в аорте и в магистральных артериях, так и преимущественное демпфирование высокочастотных колебаний артериального давления по мере продвижения пульсовой волны к периферии [74]. Таким образом, резкое снижение высот сердечных гармоник на периферии системы кровообращения в любом органе в норме ожидаемо и понятно. Этим представлениям противоречит выраженное нарушение монотонности пульсового гармонического ряда C1–C7, установленного для большинства здоровых испытуемых и у части пациентов с васкулогенными эректильными дисфункциями [48]. Нарушение монотонности проявлялось в виде группы спектральных пиков, высота которых увеличивалась с ростом номера гармоники (например, C4 < C5 < C6; см. рис. 6б). При этом 3 начальных пульсовых пика C1–C3 монотонно снижались с увеличением номера (C1 > C2 > C3). Таким образом, типичной особенностью биоимпеданса в группе контроля было наличие спектральных пиков в полосе частот 3–7 Гц, которые нарушали монотонность гармонического ряда амплитуд пульсовых колебаний.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом [48]. Приходящая к пенису пульсовая волна состоит из гармонического ряда колебаний на кратных частотах сердцебиения, причем в норме амплитуды этих гармоник монотонно уменьшаются с увеличением номера гармоники. В биоимпедансе магистральных артерий человека удается проследить не менее 10 сердечных гармоник, так что отсутствие у некоторых испытуемых контрольной группы гармоник реофаллограммы с номером C4 и выше означает то, что демпфирующие свойства пенильных артерий у таких испытуемых выражены намного сильнее, чем у другой части здоровых добровольцев, у которых наблюдали пульсовые гармоники вплоть до C7. Поскольку демпфирование пульсовой волны в артериях умень-

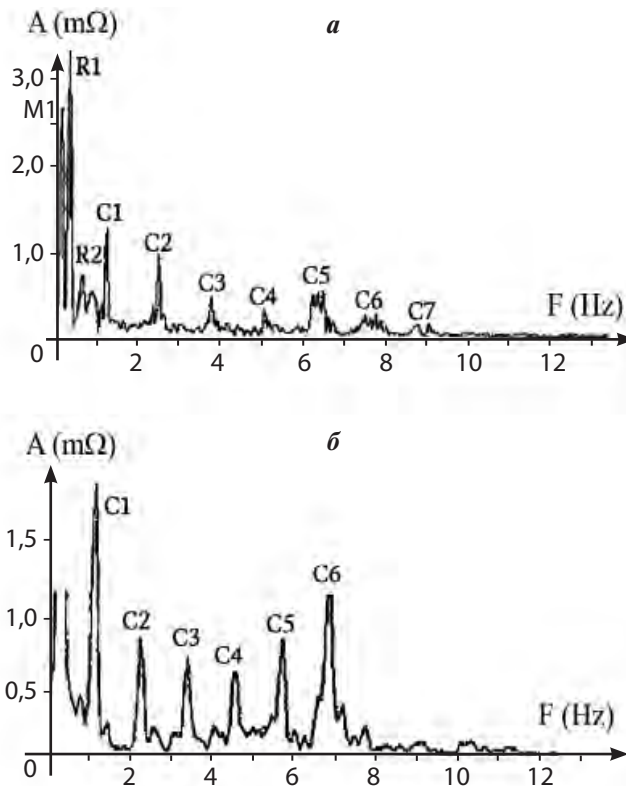


Рис. 6. Спектры пенильного биоимпеданса в норме. Спектральные пики: M1 – пик Майера, R1 и R2 – дыхательные гармоники; C1–C7 – сердечные гармоники. Ось абсцисс (F) – частота в герцах, ось ординат (mΩ) – амплитуда спектра в миллиомах; а – обзорный спектр в частотной полосе 0,05–15,0 Гц; б – спектр с выраженными «ближними резонансами» [48]

шается при увеличении жесткости артериальной стенки [74], наличие гармоник С4–С7 у части здоровых испытуемых означает повышенную жесткость (сниженную эластичность) их пенильных артерий по сравнению с другими испытуемыми, у которых эти гармоники отсутствовали. Такое предположение объясняет наличие гармоник С4–С7 у некоторых испытуемых, но не их парадоксально высокую амплитуду, нарушающую монотонность пульсового гармонического ряда, характерную для нормальной структуры пульсовой волны в магистральных артериях и способную только усиливаться из-за демпфирующих свойств артериального дерева.

В работе Маркосян Т.Г. и соавт. [48] предположено, что у части здоровых добровольцев аномально высокие пики С4–С7, наблюдаемые в частотной полосе 3–7 Гц и сравнимые по высоте с первой сердечной гармоникой, отражают резонансные радиальные колебания пенильных артерий, обусловленные их повышенной жесткостью. Известно, что аорту и магистральные сосуды рассматривают как гидромеханическую систему с умеренно демпфированными собственными колебаниями [74, 75]. Немонотонность гармонического ряда пульсовых гармоник пениса в норме, а также описанные ранее данные при патологии печени [33] указывают на возможность резонансных явлений не только в проксимальных, но и в дистальных отделах артериального дерева. С учетом того, что частота сердцебиения у испытуемых отличалась, наблюдаемые резонансные колебания биоимпеданса пениса у здоровых обследуемых более точно характеризуются не номером гармоники, а областью частот 3–7 Гц. Резонансы в этой полосе частот названы «ближними» [48]. Такие резонансы оказались диагностически значимыми у пациентов с тазовой болью [50].

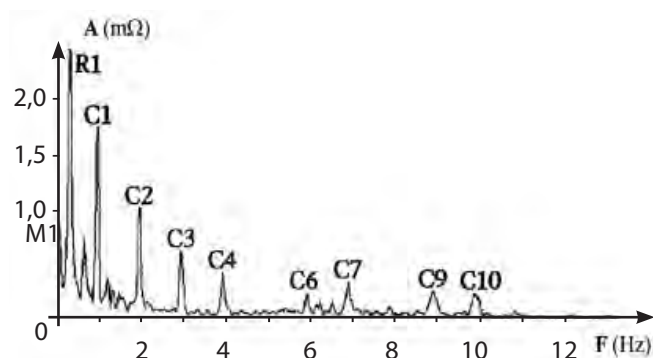


Рис. 7. Типичный обзорный спектр с «дальними резонансами» у пациента с васкулогенной эректильной дисфункцией. Спектральные пики: M1 – пик Майера, R1 – дыхательный пик, C1–C10 – сердечные гармоники. Ось абсцисс (F) – частота в герцах, ось ординат (mΩ) – амплитуда спектра в миллиомах. Частотная полоса 0,05–15,0 Гц [48]

Спектральный анализ реофаллограммы: дальние резонансы

На рис. 7 представлен типичный спектр, наблюдаемый у пациентов с васкулогенными эректильными дисфункциями [48]. У таких пациентов обзорный спектр отличался наличием не только ближних резонансов (которые, впрочем, не были сильно выражены и у части пациентов отсутствовали, как на рис. 7) но и резонансных колебаний биоимпеданса в области частот 8–14 Гц, названных «дальними» [48]. Область частот 7–8 Гц оказалась промежуточной, отделявшей ближние и дальние резонансы биоимпеданса. Увеличение резонансной частоты пенильных артерий у пациентов с эректильными дисфункциями по сравнению с нормой указывает на увеличение жесткости этих артерий. Как известно, увеличение жесткости магистральных артерий характерно для атеросклероза [76]. Отражая повышение жесткости пенильных артерий, дальние резонансы являются диагностическим признаком васкулогенных эректильных дисфункций, связанных, по-видимому, с существенными атеросклеротическими изменениями [49].

Спектральный анализ реограммы мочевого пузыря

Метод мультициклического ГАБ был применен в нескольких работах по функциональной диагностике мочевого пузыря наркотизированных крыс [67, 72, 73]. В них была замечена противоположность изменений M1 и R1 спектральных пиков реограммы мочевого пузыря при его наполнении и опорожнении (рис. 8). Реципрокный характер изменений M1 и R1 пиков свидетельствует в пользу представлений, согласно которым «низкочастотный» майеровский ритм отражает симпатическую активность, а «высокочастотный» респираторный ритм соответствует уровню активности парасимпатической системы [68].

ГАБ и гипертония

Следует упомянуть о диагностических возможностях метода ГАБ применительно к гипертонии. В этом направлении работали только с помощью моноциклического ГАБ [62]. На рис. 9 показаны усредненные результаты по группам, состоявшим из 20 здоровых испытуемых и 23 пациентов с эссенциальной гипертонией, не получавших антигипертензивные препараты. Авторы отметили различие спектров в норме и при патологии, причем указали на малую вероятность атеросклероза в магистральной лучевой артерии. Наблюдаемые спектральные изменения они связали с изменениями вязкоэластичных свойств данной артерии. Спектр реограммы гипертонивных пациентов является резонансным с выраженным нарушением монотонного снижения амплитуд гармоник (см. рис. 9), что указывает на увеличение жесткости лучевой артерии. Выявляемые ГАБ изменения характера кровотока в магистральной (лучевой) артерии могут служить

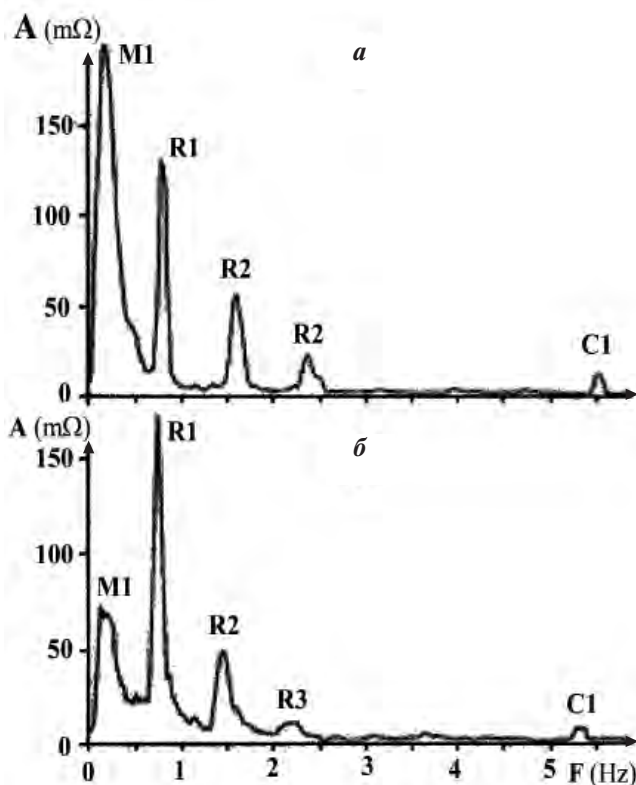


Рис. 8. Противоположные изменения амплитуды майеровского (M1) и респираторного (R1) пиков мочевого пузыря крысы при переходе от полного (а) к опорожненному (б) состоянию. При наполненном мочевом пузыре активность симпатических влияний усилена, а парасимпатических — ослаблена (а). Во время мочеиспускания (б) активность симпатической нервной системы угнетается, а активность парасимпатического звена, отвечающего за сокращение детрузора, усиливается. Ось абсцисс (F) — частота в герцах, ось ординат (mΩ) — амплитуда спектра в миллиомах [72]

диагностическим признаком гипертонии, однако из проведенного исследования неясно, предшествуют ли эти признаки (резонансы) развитию гипертонии или же, напротив, они являются ее следствием. Для ответа на этот вопрос необходимы повторные обследования магистральных артерий методом ГАБ в течение длительного периода развития гипертонии. Не исключено, что появление резонансов в их спектре окажется диагностическим признаком определенного этапа этого развития. В таких исследованиях целесообразно измерять пик M1, в том числе при окклюзии плечевой артерии, чтобы оценить уровень симпатической активности в обследуемой артерии (см. рис. 5).

Заключение

Новый вариант метода ГАБ, основанный на анализе длинных эпох реограмм, позволяет одновременно оценить как нейрогенный, так и циркуляторный статус жизненно важных органов. Начальные исследования показали пути применения ГАБ, однако далеко не исчерпали его возможности, как в клинической диагностике, так и в экспериментальной физиологии.

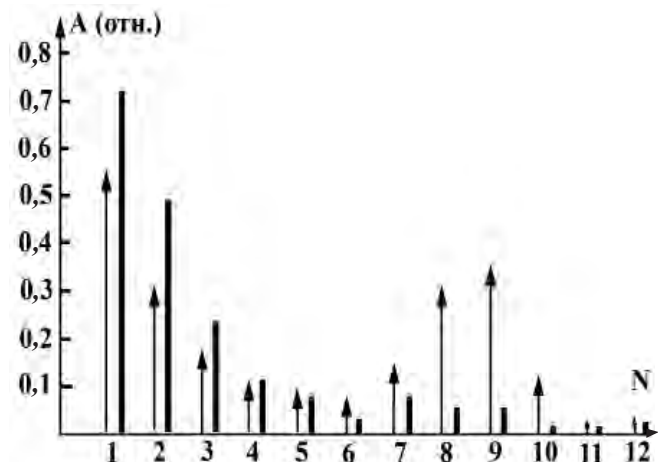


Рис. 9. Моноциклический ГАБ руки по ходу лучевой артерии у здоровых испытуемых (линии без стрелок) и у пациентов с эссенциальной гипертонией (тонкие линии со стрелками). Ось абсцисс: номер пульсовых гармоник (N); ось ординат: амплитуда гармоник (A) в относительных единицах [62]

Важнейший результат, полученный с помощью мультициклического ГАБ, свидетельствует о том, что кровеносные сосуды периодически изменяют свое состояние не только благодаря пульсовой волне, но и из-за нейрогенных вазомоторных влияний, оказываемых на сосуды в ритмах дыхания и Майера. Хотя само существование нейрогенных вазомоторных ритмов было установлено еще в XIX в., до создания метода мультициклического ГАБ не было простого и неинвазивного способа их количественной оценки. Парадоксальным оказался факт значительной силы нейрогенных вазомоторных влияний в гладкомышечных органах (пенис и детрузор мочевого пузыря), которые вызывали более выраженные изменения в биоимпедансе, чем пульсовая волна. Значимость этого факта для понимания физиологии гладких мышц еще предстоит оценить.

Несмотря на то, что данные свидетельствуют в пользу представления об отражении спектральными пиками биоимпеданса M1 и R1 соответственно симпатической и парасимпатической активности в исследуемом регионе, природа этих пиков требует дальнейшего изучения. В этом отношении особенно важно правильно интерпретировать респираторный пик реограммы R1. Измерение этого пика на висцеральных органах (например, на мочевом пузыре) осложняется механическими артефактами из-за легочных экскурсий, что требует особых методических приемов для их устранения. При выяснении роли нейрогенных синхрореспираторных влияний уместно вспомнить опыты К. Кунстмана и Л. Орбели, которые в 1924 г. обнаружили ритмичные движения деафферентированной задней конечности собаки в такт с дыханием [77]. Это означает, что нейрогенные влияния, синхронизированные с дыханием, проецируются не только на гладкие, но и на скелетные мышцы, хотя в нормальных условиях они малозаметны.

Взаимоотношения M1 и R1 пиков спектра реограммы могут быть более сложными, чем указанная выше реципрокность. Не исключено, что нейрогенные синхрореспираторные вазомоторные влияния модулированы более медленным процессом (например, с частотой Майера). Указание на это можно обнаружить на рис. 5б, на котором видны боковые «лепестки» респираторного пика R1, образующие вместе с ним «респираторный трезубец», подобный рассмотренному выше сердечному трезубцу.

Исследования с помощью мультициклического спектрального анализа биоимпеданса начались относительно недавно, но они уже выявили существенные особенности нейрососудистых взаимоотношений на

системном и регионарном уровнях применительно к кардиологии, урологии и андрологии. Не вызывает сомнений, что в перспективе гармонический анализ реограмм пополнит арсенал диагностических инструментов в клинике.

Автор выражает глубокую признательность академикам Е.И. Чазову, Н.А. Лопаткину и В.С. Гурфинкелю, чье влияние на становление нового направления реографии трудно переоценить. Автор благодарен коллегам И.С. Мудрой, В.И. Кирпатовскому, Л.А. Ходыревой, А.А. Дударевой, Т.Г. Маркосяну, С.С. Никитину, Л.Я. Селектору, И.Ю. Гаврилову, А.В. Нестерову, Е.В. Лимонову и Е.Г. Попову за совместную работу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дженкнер Ф. Реоэнцефалография. М.: Медицина, 1966. 115 с.
2. Науменко А.И., Скотников В.В. Основы электроплетизмографии. Л.: Медицина, 1975. 216 с.
3. Клиническая реография. Под ред. Шершнева В.Г. Киев: Здоров'я, 1977. 167 с.
4. Сидоренко Г.И., Савченко Н.Е., Полонецкий Л.З. и др. Реография. Импедансная плетизмография. Минск: Беларусь, 1978. 159 с.
5. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. М.: Медицина, 1983. 272 с.
6. Malmivuo J., Plonsey R. Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. New York/ Oxford: Oxford University Press, 1995. 482 p.
7. Ронкин М.А., Иванов Л.Б., Реография в клинической практике. М.: НМФ МБН, 1997. 250 с.
8. Grimnes S., Martinsen O.G. Bioimpedance and Bioelectricity Basics. Amsterdam/Boston: Elsevier, 2008. 484 p.
9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
10. Atzler E., Lehmann G. Über ein Neues Verfahren zur Darstellung der Hertz-tätigkeit (Dielektrographie). Arbeitsphysiol 1931/32;6:636–80.
11. Mann H. Study of peripheral circulation by means of alternating current bridge. Proc Soc Exp Biol Med 1937;36:670–3.
12. Rosa L. Diagnostische Anwendung des Kurzwellenfeldes in der Herz und Kreislaufpathologie (Radiokardiographie). Z Kreislaufforsch 1940;32:118–35.
13. Nyboer J., Bango S., Barnett A., Halsey R.H. Radiocardiograms: the electrical impedance changes of the heart in relation to electrocardiograms and heart sounds. J Clin Invest 1940;19(5):773–8.
14. Кедров А.А. О новом методе определения пульсовых колебаний кровенаполнения сосудов в различных участках человеческого тела. Клиническая медицина 1941;19(1):71–80.
15. Кедров А.А., Попытка количественной оценки центрального и периферического кровообращения электрометрическим путем. Клиническая медицина 1948;26(5):32–51.
16. Кедров А.А., Либерман Т.Ю. О так называемой реокардиографии. Клиническая медицина 1949;27(3):40–6.
17. Holtzer W., Polzer K., Mario A. RKG Rheography. A Method of Circulation Investigation and Diagnosis in Circular Motion [English translation]. Vienna: Wilhelm Maudrich, 1946.
18. Nyboer J. Regional pulse volume and perfusion flow electrical impedance plethysmography. Arc Intern Med 1960;105(9):264–76.
19. Nyboer J. Highlights in electrical impedance plethysmography or pulse volume and flow indices derived from segmental electrical characteristics. In: Data Acquisition and Processing in Biology and Medicine. Oxford, 1962; 133–45.
20. Nyboer J. Electrical Impedance Plethysmography. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1970.
21. Kubicek W.G., Karnegis J.N., Patterson R.P. et al. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. Aerospace Med 1966;37(12):1208–12.
22. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witsoe D.A. Impedance cardiography as a noninvasive method for monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. Ann N Y Acad Sci 1970;170:724–32.
23. Лоллини В.А. Влияние механических свойств аорты на точность определения сердечного выброса реографическим методом. Кардиология 1990;30(1):79–81.
24. Raval N.Y., Squara P., Cleman M. et al. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioimpedance technique. J Clin Monitor Comp 2008;22(2):113–9.
25. Bernstein D.P. Impedance cardiography: Pulsatile blood flow and the biophysical and electrodynamic basis for the stroke volume equations. J Electr Bioimp 2010;1:2–17.
26. Pratesi F., Deidda C., Nuti A., Caramelli L. Selective rheography of the vertebral arteries and carotids in encephalic vascular diseases. Ann N Y Acad Sci 1970;170(Part 2):627–44.
27. Schuhfried O., Wiesinger G., Kollmitzer J. et al. Fourier analysis of impedance rheography for peripheral arterial occlusive disease. Eur J Appl Physiol 2003;89:384–6.
28. Пушкарь Ю.Т. Исследование сократительной функции сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях при помощи реографии аорты и легких. Тер арх 1961;3(1):88–96.
29. Пушкарь Ю.Т., Толпехин В.Е. Опыт применения раздельной реографии аорты и легкого у больных тетрадой Фалло. Кардиология 1967;7(2):42–6.
30. Петраш В.В., Лазарев С.М., Данилов Е.Н. Механизмы формирования интраваскулярной реоплетизмограммы в системе легочной артерии. Вест хирургии 1981;126(6):6–10.
31. Фролькис А.В., Борисова Г.В. Использование математических методов при анализе формы реограмм печени. В кн.: Вопросы патологии печени и поджелудочной железы. Смоленск, 1968; 42–3.
32. Фролькис А.В., Борисова Г.В. Опыт использования гармонического анализа для количественной оценки формы реограмм печени. Сов мед 1973;36(3):33–7.
33. Фролькис А.В., Борисова Г.В. Количественная оценка формы реограмм методом гармонического анализа. Кардиология 1974;14(4):130–3.

34. Стрелецкий Г.Н., Василенко И.С. Реография печени при дифференциальной диагностике обструктивной желтухи. Хирургия 1975;(9):96–101.
35. Шахов Б.Е., Крупин В.Н. Диагностика эректильной дисфункции. Н. Новгород: НижГМА, 2009. 185 с.
36. Крылов В.П. Оценка состояния почечного кровотока методом реонефрографии при остром и хроническом пиелонефритах. Клин мед 1973;(4):99–102.
37. Савченко Н.Е., Сидоренко Г.И., Крылов В.П. и др. Сравнительная оценка реонефрографии и радиоизотопной реографии в диагностике некоторых заболеваний почек и гипертензивных состояний. Урол нефрол 1973;(4):17–21.
38. Abbey J.C., Close L. Electrical impedance measurement of urinary bladder fullness. J Microw Power 1983;18(3):305–9.
39. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И. Функциональная оценка верхних мочевыводящих путей методами двухчастотной импедансометрии и многоканальной уретерографии. Урол нефрол 1993;(5):4–9.
40. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И., Мартов А.Г. и др. Функциональное состояние верхних мочевыводящих путей во время выполнения и после дистанционной литотрипсии. Урол нефрол 1998;(4):6–10.
41. Keshtkar A., Keshtkar A. Modeled current distribution inside the normal and malignant human urothelium using finite element analysis. IEEE Trans Biomed Eng 2008;55(2 Pt.1):733–8.
42. Roy T., Vienken J., Wabel P. Kidney and liver support therapies: state-of-the-art methods. Biomed Tech (Berl) 2009;54(5):245–54.
43. Wabel P., Chamney P., Moissi U., Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. Blood Purif 2009;27(1):75–80.
44. Leonhardt S., Cordes A., Plewa N. et al. Electric impedance tomography for monitoring volume and size of the urinary bladder. Biomed Tech (Berl) 2011;56(6):301–7.
45. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Сониная Р.С. Показатель сократимости сердца человека – период предызгнания: неинвазивное определение при каждом сокращении. Усп физиол наук 2009;40(4):3–20.
46. Shyu L.Y., Lin Y.S., Liu C.P., Hu W.C. Detection of impedance cardiogram characteristic points using wavelet transform. Comput Biol Med 2004;34(2):165–75.
47. Shuguang Z., Yanhong F., Hailong Z., Min T. Detection of impedance cardiography's characteristic points based on wavelet transform. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2005;3(1):2730–2.
48. Маркосян Т.Г., Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В. и др. Ритмические колебания пенильного биоимпеданса человека в норме и при васкулогенной эректильной дисфункции. Бюлл эксп биол мед 2011;151(4):385–90.
49. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Григорян В.А. и др. Способ диагностики васкулогенной эректильной дисфункции. Патент на изобретение № 2444989. Бюлл изобр 20.03.2012, № 8.
50. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Мудрая И.С. и др. Оценка эффективности ударно-волновой терапии пациентов с тазовой болью методом гармонического анализа пенильного биоимпеданса. Бюлл эксп биол мед 2013;155(3):000–000.
51. Baumgartner R.N., Chunlea W.G., Roche A.F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988;48:16–23.
52. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 248 с.
53. Kohler J.A., Moon R.J., Wright S. et al. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation. Horm Res Paediatr 2011;75(6):433–40.
54. Скрыбин В.В. Метод амплитудно-частотного анализа реоэнцефалограмм. Бюлл эксп биол мед 1966;62(8):123–5.
55. Флейшман А.Н. Реоэнцефалографическая диагностика церебральных сосудистых нарушений при нейрохирургическом лечении родовой черепно-мозговой травмы новорожденных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1972.
56. Эниня Г.И. Реография как метод оценки мозгового кровообращения. Рига: Зинатне, 1973. 124 с.
57. Келлер О.Н., Эйгорн И.Я. Фазово-энергетический анализ реоэнцефалограмм при распознавании декомпенсации церебральной гемодинамики. Врач дело 1981;(3):99–102.
58. Стрелецкая Г.Н., Попова В.А., Вейссенберг А.Н. Спектральный анализ реоэнцефалограмм здоровых лиц. В кн.: Болезни сердца и сосудов. Воронеж: ВГУ, 1984; 67–8.
59. Стрелецкая Г.Н., Попова В.А. Спектральный анализ реоэнцефалограмм при гипертонической болезни. В кн.: Диагностика и терапия болезней сердца и сосудов. Воронеж: ВГУ, 1985; 22–4.
60. Долецкий А.Н. Использование гармонического анализа для оценки формы реоэнцефалограмм. Совр наукоемкие технол 2006;(1):73–4.
61. Лоллини В.А., Соболев С.М. Ранняя диагностика недостаточности кровообращения методом спектральной реоэнцефалографии. В кн.: Недостаточность кровообращения. Л., 1986; 53–60.
62. Fustinoni O., Levy B., Bardou A. et al. Differences in dynamic characteristics of the peripheral arteries in normal and hypertensive subjects. Medicina (Buenos Aires) 1980;40:650–6.
63. Фельдман Л.И., Черныш И.Г. К вопросу гармонического анализа реографических кривых (предварительные данные). В кн.: Медицинская наука – практике. Новокузнецк, 1988; 234–6.
64. Лоллини В.А. Возможности и роль спектрального анализа реограмм для оценки и изучения системы кровообращения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Каунас, 1989.
65. Лоллини В.А. Спектральный анализ реограмм. В кн.: Недостаточность кровообращения. Л., 1986; 83–8.
66. Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Селектор Л.Я. и др. Фурье-анализ вариаций биоимпеданса пальца человека. Бюлл эксп биол мед 2010;150(7):31–7.
67. Mudraya I.S., Revenko S.V., Nesterov A.V. et al. Bioimpedance harmonic analysis as a tool to simultaneously assess circulation and nervous control. Physiol Meas 2011; 32:959–76.
68. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и др. Вариабельность ритма сердца: представление о механизмах. Физиол чел 2002;28(1):130–43.
69. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. Cardiovasc Res 2006;70(1):12–21.
70. Dekker A. Monitoring Mayer wave effects based on photoplethysmographic signal. US Patent 6805673B2. 2004 oct 19.
71. Preiss G., Iscoe S., Polosa C. Analysis of a periodic breathing pattern associated with Mayer waves. Am J Physiol 1975; 228(3):768–74.
72. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И. и др. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. Эксп клин урол 2010;(3):21–6.
73. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Ревенко С.В. и др. Оценка интрамурального кровотока и нейрогенной регуляции в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре крыс с помощью гармонического анализа биоимпеданса. Бюлл эксп биол мед 2012;153(4):422–6.
74. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. 624 с.
75. Hamilton W.F., Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. Am J Physiol 1939;125:48–59.
76. Varenbrock M., Spieker C., Kerber S., et al. Different effects of hypertension, atherosclerosis and hyperlipidaemia on arterial distensibility. J Hypertens 1995;13 (12 Pt. 2):1712–7.
77. Кунстан К.И., Орбели Л.А. О последствиях деафферентации задней конечности у собак. В кн.: Л.А. Орбели. Избранные труды. Т. 1. Вопросы эволюционной физиологии. М.–Л.: Изд. АН СССР, 1961; 77–82.

Травматические повреждения плечевого сплетения и современные способы хирургической коррекции

Часть I. Диагностика повреждений плечевого сплетения

М.Л. Новиков

Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В.Соловьева, Ярославль

Контакты: Михаил Леонидович Новиков novik6923@gmail.com

Задача настоящей публикации — познакомить практикующих неврологов, нейрохирургов, травматологов и ортопедов с современными принципами диагностики и лечения различных повреждений плечевого сплетения (ППС).

Подробно описана анатомия плечевого сплетения, рассматриваются основные механизмы его повреждения, дается их современная классификация. Особое внимание уделено тракционному механизму ППС, как наиболее сложному и часто встречающемуся и основному в группе пациентов, нуждающихся в оперативном лечении. Рассматриваются возможности различных инструментальных методов — рентгенологических, нейровизуализационных, электрофизиологических — в диагностике ППС. Предлагается авторский алгоритм дифференциально-диагностического поиска при данной патологии.

Ключевые слова: плечевое сплетение, спинномозговые нервы, миография, миелография

Traumatic brachial plexus injuries and current surgical correction methods Part I. Diagnosis of Traumatic brachial plexus injury

M.L. Novikov

N.V. Solovyev Clinical Hospital for Emergency Medical Care, Yaroslavl

The task of this paper is to familiarize practicing neurologists, neurosurgeons, traumatologists, and orthopedists with the current principles of diagnosis and treatment of different brachial plexus injuries (BPI).

The anatomy of the brachial plexus is described in detail; the main mechanisms of its injuries are considered and their current classification is given. Particular emphasis is laid on the traction-based mechanism of BPI and its basic treatment in a group of patients who require (need) surgical treatment. The capabilities of various instrumental techniques, such as X-ray, neuroimaging, electrophysiological, in the diagnosis of BPI are considered. The author's algorithm for a differential diagnostic search is proposed in this pathology.

Key words: brachial plexus, spinal nerves, myography, myelography

Введение

Нейрохирургия, ортопедия, пластическая и реконструктивная хирургия — три основные специальности, делящие поле хирургии периферических нервов. Интерес к повреждениям плечевого сплетения (ППС) со стороны представителей этих специальностей драматически вырос за последнее два десятилетия. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, а также возрастающее количество узкоспециализированных конференций и курсов, посвященных хирургии плечевого сплетения (ПС) [1–5]. В Европе, Азии и США растет число центров, специализирующихся в лечении ППС. Для повышения эффективности они создаются по мультидисциплинарному принципу и объединяют врачей различных специальностей. В ежедневной практике неврологи сталкиваются с патологией ПС различной этиологии — аутоиммунной, компрессионной и травматической. Несмотря на позитивные тенденции и перспек-

тивы, общий уровень оказания помощи пациентам с ППС в нашей стране остается низким. Это относится ко всем компонентам медицинской помощи: диагностике, определению показаний для хирургического лечения, предоперационному ведению, тактике и технике первичных и вторичных хирургических реконструкций, реабилитационному лечению. Недостаточное понимание механизмов регенерации нервов, слабая информированность о возможностях современных методов диагностики и хирургического лечения нередко являются причиной позднего направления пациентов с тяжелыми ППС к специалисту. Задача этой публикации — познакомить врачей, к которым первично обращаются пациенты с ППС, с современными принципами диагностики и лечения ППС.

Прежде чем обсуждать клинические проявления ППС, целесообразно остановиться на особенностях анатомии ПС.

Анатомия ПС

ПС формируется передними ветвями 4 нижних шейных и 1 грудного спинномозговых нервов (C5–C8, Th1) (рис. 1). Иногда в этом принимают участие спинномозговые нервы C4 и Th2. Такие варианты формирования ПС называются соответственно префиксом и постфиксом. Слиянием спинномозговых нервов C5 и C6 образуется верхний, а C8 и Th1 – нижний стволы ПС. Средний ствол является продолжением C7. Этот отдел ПС располагается в межлестничном промежутке шеи вместе с подключичной артерией, от которой отходят поперечные артерии шеи и лопатки, участвующие в его кровоснабжении.

Передняя лестничная мышца отделяет ПС от подключичной вены. По передней поверхности этой мышцы проходит диафрагмальный нерв, а медиально от нее – позвоночная артерия. На уровне ключицы каждый ствол делится на переднюю и заднюю ветви, формирующие 3 пучка ПС, которые получили назва-

ния в соответствии с их расположением относительно подмышечной артерии. Передние ветви верхнего и среднего стволов образуют латеральный пучок. Задние ветви всех 3 стволов образуют задний пучок. Медиальный пучок является продолжением нижнего ствола после отхождения от него задней ветви.

На всем протяжении ПС от него отходят так называемые короткие ветви, иннервирующие мышцы области надплечья. В клиническом отношении наиболее важны формирующийся из передних ветвей C5–C7 длинный грудной нерв, иннервирующий переднюю зубчатую мышцу, и тыльный нерв лопатки, отходящий от C5 и снабжающий ромбовидные мышцы, а также мышцу, поднимающую лопатку. Непосредственно от верхнего ствола отходит надлопаточный нерв, направляющийся через вырезку лопатки на ее заднюю поверхность к надостной и подостной мышцам. Две ветви, отходящие от медиального и латерального пучков, объединяясь, образуют дугу, из которой формируются медиальный и латеральный грудные нервы. Эти нервы содержат волокна только соответствующих пучков. Оба иннервируют грудино-реберную порцию большой грудной мышцы. Ключичную порцию этой мышцы снабжает исключительно латеральный грудной нерв.

Латеральный пучок ПС делится на 2 крупные ветви – мышечно-кожный нерв и латеральную ножку срединного нерва. Медиальный пучок отдает 2 свои главные ветви – локтевой нерв и медиальную ножку срединного нерва, а также медиальные кожные нервы плеча и предплечья. От заднего пучка отходят подлопаточный и грудоспинальный нервы, иннервирующие соответственно подлопаточную, большую круглую мышцу и широчайшую мышцу спины. Последней ветвью заднего пучка является подкрыльцовый нерв, который, направляясь к дельтовидной мышце через 4-стороннее отверстие, дает ветвь малой круглой мышце и затем огибает хирургическую шейку плечевой кости. Задний пучок продолжается своей длинной ветвью – лучевым нервом.

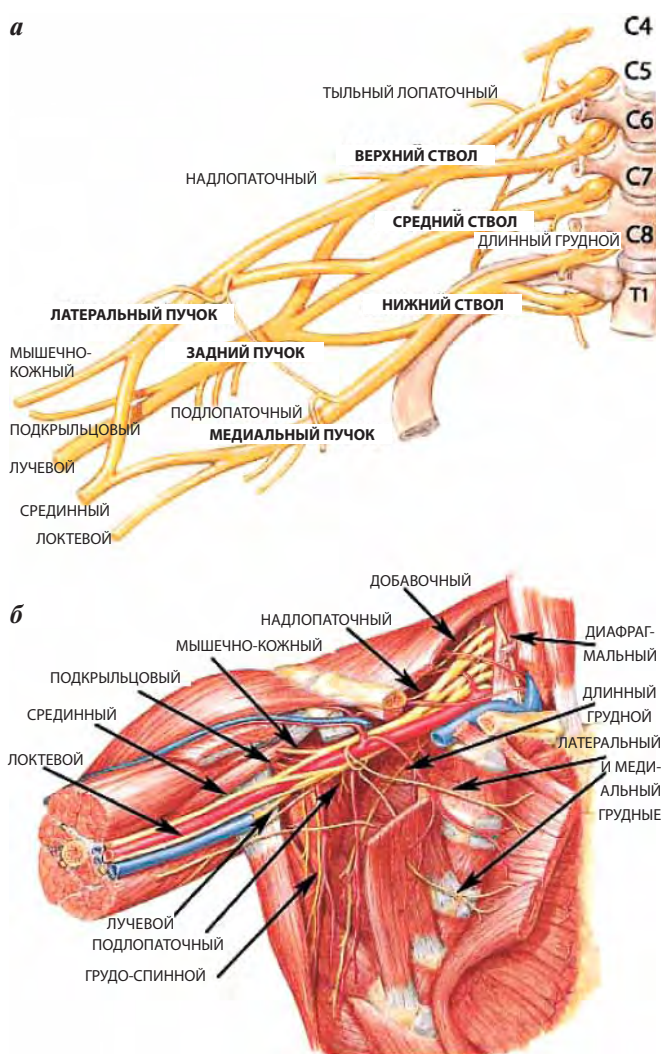


Рис. 1. Анатомия плечевого сплетения: а – относительно костных структур; б – относительно мягких тканей

Классификация и диагностика ППС

Существует несколько классификаций ППС.

По механизму повреждения:

закрываемые ППС:

- тракционные;
- в результате удара в область ключицы со сдвиганием ПС между ключицей и I ребром, иногда с прямым повреждением ПС их отломками;

открытые повреждения, составляющие в мирное время 3–6% от общего числа повреждений ПС:

- колото-резаные;
- огнестрельные.

Тракционный механизм ППС – основной в группе пациентов, нуждающихся в оперативном лечении. Примерно 1% пациентов с политравмой имеют ППС.

Более 50 % ППС возникают в результате дорожно-транспортных происшествий: автомобильные травмы – 29 % и мотоциклетные травмы – 21 %. Около 5 % пострадавших в мотоциклетных авариях имеют ППС.

Наиболее полной представляется классификация R.D. Leffert [6], учитывающая механизм, а также уровень ППС:

- I. Открытые повреждения плечевого сплетения.
- II. Закрытые повреждения плечевого сплетения.
- A. Надключичные повреждения.
 1. Супраганглиарные или интрадуральные.
 2. Инфраганглиарные.
- B. Подключичные повреждения.

Надключичные ППС происходят чаще, чем подключичные (60 и 40 % соответственно). Они тяжелее, при этом более половины пациентов нуждаются в оперативном лечении. При подключичных ППС только в 17 % показано оперативное лечение (табл. 1–3).

При определении показаний и выборе того или иного метода лечения, а также при оценке прогноза существенное значение имеет степень патоморфологических изменений, происходящих в поврежденном ПС. В классификации закрытых ППС по патоморфологическим изменениям (см. табл. 1–3) выделяются

Таблица 1. Классификации повреждений нервов

Seddon	Sunderland	Mackinnon и Dellon
Нейропраксия	I	
Аксонотмезис	II III IV	
Нейротмезис	V	
		VI
		Комбинация всех пяти степеней

Таблица 2. Распространенность гистологических изменений при различных степенях повреждений нервов

Степень повреждения	Миелин	Нервное волокно	Эндоневрий	Периневрий	Эпиневрий
I Нейропраксия	-+				
II Аксонотмезис	+	+			
III	+	+	+		
IV	+	+	+	+	
V Нейротмезис	+	+	+	+	+
VI	В различных волокнах и пучках имеются разнообразные патологические изменения				

6 степеней тяжести повреждения: I – минимальная, с травматизацией только миелиновой оболочки, т. е. нейропраксия, II–IV – с повреждением аксона и внутренних оболочек, т. е. аксонотмезис, V–VI – наиболее тяжелые, с дополнительным нарушением целостности эпиневрия, т. е. нейротмезис).

В первую очередь данные патологические изменения зависят от механизма травмы.

Тракция соответствует нейропраксии или аксонотмезису [7]. В этих случаях есть возможность спонтанной регенерации.

Разрыв полный или с формированием на протяжении нервных стволов рубцов, блокирующих регенерацию. В данном случае необходимо иссечение рубцовой ткани с аутоневральной пластикой.

Отрыв корешков от спинного мозга. Показана невротизация или перемещение близлежащих нервов.

Клинические проявления ППС

В зависимости от клинических проявлений ППС делят на 2 группы: верхний паралич (Дюшена–Эрба) и нижний паралич (Дежерин–Клюмпке). Для обозначения повреждения всех отделов ПС употребляется термин «тотальный паралич». При параличе Дюшена–Эрба повреждаются верхний ствол ПС или образующие его спинномозговые нервы C5 и C6. Соответственно нарушаются отведение и наружная ротация плеча, а также сгибание предплечья (рис. 2а, б). Расстройства чувствительности отмечаются на передне-наружной поверхности плеча, предплечья, лучевого края кисти, тыльной и ладонной поверхностям I пальца. При повреждении C5–C7 в дополнение к вышеописанным расстройствам становится невозможным разгибание предплечья, кисти и пальцев (рис. 2в, г).

Таблица 3. Степень повреждения нерва, возможность его спонтанной регенерации и необходимость операции

Степень повреждения	Знак Тинеля / его динамика	Спонтанное восстановление	Восстановление	Операция
I Нейропраксия	–/–	Полное	Быстрое (от 1 дня до 12 нед)	Не нужна
II Аксонотмезис	+/+	Полное	Медленное (1 мм в сутки)	Не нужна
III	+/+	Сильно различается	Медленное (1 мм/сут)	Не нужна или невролиз
IV	+/-	Отсутствует	Отсутствует	Шов или пластика нерва
V Нейротмезис	+/-	Отсутствует	Отсутствует	Шов или пластика нерва



Рис. 2. Клиническая картина повреждения верхнего ствола ПС или корешков С5, С6 (а, б), верхнего и среднего стволов ПС или корешков С5–С7 (в, з)

Пропадает чувствительность по ладонной и тыльной поверхностям II пальца.

При тотальном параличе отсутствуют активные движения во всех суставах верхней конечности (рис. 3а, б), отмечается полная анестезия конечности.

Реже приходится иметь дело с параличом Дежерин-Клюпке, при котором повреждение изолированно затрагивает нижний ствол ПС или С8 и Th1 спинномозговые нервы. Поэтому движения в плечевом и локтевом суставах не нарушаются, но имеются проблемы со сгибанием кисти и пальцев (рис. 3в, з). Расстройства чувствительности по внутренней поверхности нижней трети плеча, всего предплечья и локтевому краю кисти.

Однако клиническая картина ППС гораздо разнообразнее в силу распространенности и неоднородности патологических изменений в ПС.

При обращении пациента с клиническими проявлениями ППС крайне важно определение уровня и степени тяжести поражения при клинической оценке функции мышц, иннервируемых ПС, а также с использованием инструментальных методов ди-

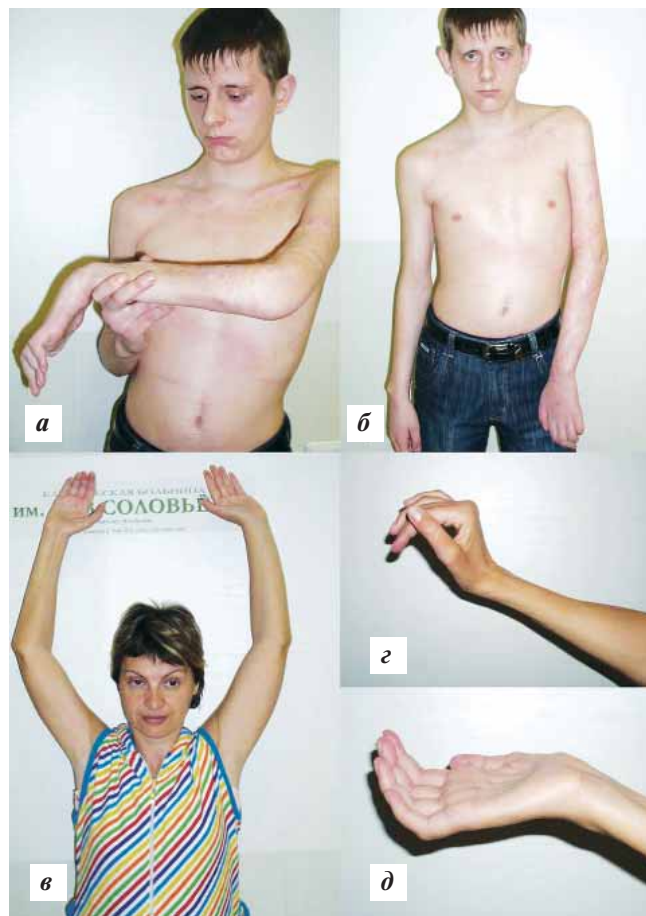


Рис. 3. Клиническая картина тотального повреждения верхнего ПС или корешков С5–Т1 (а, б), нижнего ствола ПС или корешков С8, Т1 (в – д)

агностики – нейровизуализации и электромиографии (ЭМГ).

Клиническое обследование. Ввиду часто встречающегося смешанного механизма закрытых повреждений и вариантной анатомии ПС детализация топического диагноза возможна только во время операции. Однако еще на этапе планирования операции нужно ответить на 2 вопроса, определяющих тактику ведения больного:

- 1) имеются ли отрывы корешков от спинного мозга;
- 2) есть ли возможность спонтанной регенерации поврежденных структур.

Тяжело пострадавшие мотоциклисты после столкновения с автомобилем, имеющие тотальный паралич верхней конечности при наличии синдрома Горнера, гематомы в надключичной ямке без переломов ключицы и лопатки, вероятнее всего, имеют тяжелое ППС с множественными отрывами корешков от спинного мозга. Когда общее состояние больного позволяет, выполняется тщательное клиническое тестирование мышц. Все параметры измеряются и заносятся в специальную карту. Подробный анамнез и тщательное клиническое обследование в большинстве случаев

позволяют поставить диагноз и определить показания к оперативному лечению [8].

Очевидно, что шансы на спонтанное восстановление у пациентов после высокоэнергетического воздействия на ПС в момент автодорожной аварии или падения с большой высоты гораздо ниже, чем у тех, кто получил ППС в результате вывиха плеча при падении с высоты собственного роста. В первом случае повреждение локализуется в надключичном отделе на уровне стволов или спинальных нервов и чаще всего сопровождается отрывом хотя бы одного из них от спинного мозга. Лобовое столкновение, исходная высокая скорость транспортного средства, непристегнутый ремень безопасности повышают тяжесть ППС за счет увеличения количества оторванных спиналь-

ных нервов, не оставляя шансов для самостоятельного восстановления функции. Напротив, ППС после вывиха плеча в результате падения с высоты собственного роста локализуются на подключично-подмышечном уровне, затрагивая пучки ПС и их ветви, и в 80 % случаев имеют хорошие темпы спонтанной регенерации и не нуждаются в реконструктивной операции на нервных стволах. Только недостаточное восстановление функции коротких мышц кисти из-за их удаленности от места повреждения и в связи с этим длительным периодом денервации с последующей дегенерацией мышц, может потребовать вторичных реконструкций на сухожилиях и суставах кисти через год после травмы. Другие повреждения в составе политравмы могут указывать на возможную локализацию и механизм ППС,

Плечевое сплетение (правое, левое) № _____

Дата исследования _____ Время после травмы _____ Исследователь _____
 Ф.И.О. _____
 Дата рождения _____ Адрес _____
 Телефон _____ Основная профессия _____ Хобби _____
 Место работы, должность _____
 Дата и обстоятельства травмы _____
 Ранее оказанная мед. помощь (объем, место, специалисты) _____
 Сопутствующие повреждения _____
 Диагноз _____
 Сосудистый статус _____ С-м Кл. Б. Горнера _____
 Диафрагма _____ Миелография _____
 ЭМНГ _____ С-м Тинеля _____

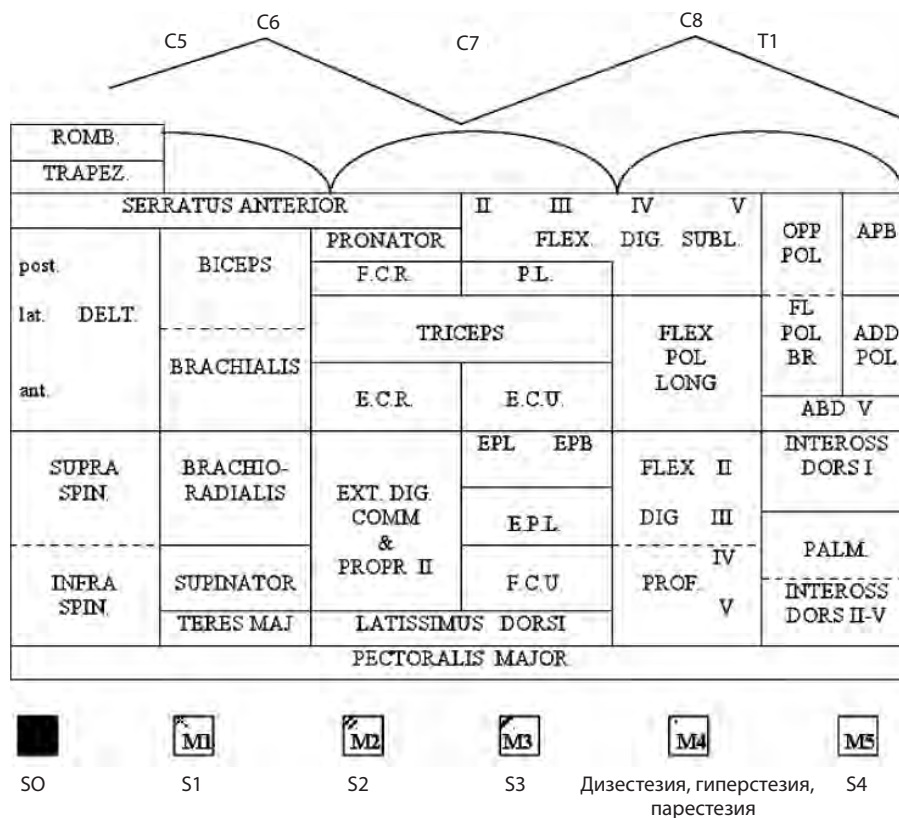


Рис. 4. Форма обследования пациента с ППС

а также влиять на выбор хирургической тактики и конкретных хирургических способов восстановления функции.

На этапе сбора анамнеза и документации, относящейся к ранее проведенному лечению, особое внимание следует обратить на наличие повреждений подключичных и подмышечных сосудов, спинного мозга, травмы груди на стороне ППС. Открытые повреждения или операции в проекции магистральных нервных стволов на уровне плеча или предплечья указывают на возможность двухуровневого поражения (например, остеосинтез диафиза плечевой кости может указывать на возможность повреждения лучевого нерва на уровне перелома).

Жалобы на острую приступообразную жгучую боль в анестезированном участке кисти при наличии симптома Горнера косвенно указывают на отрыв корешков С8 и/или Т. В свою очередь, наличие «крыловидной» лопатки — признак отрыва корешков С5, С6 и С7.

Мануальное тестирование мышц проводится путем визуального и пальпаторного определения сокращения отдельной мышцы или натяжения ее сухожилия. Поскольку однонаправленные движения обеспечиваются несколькими мышцами, определение силы производится по отношению к группе мышц, часто иннервируемых различными нервами. Сила оценивается по системе M0–M5 BMRC (British Medical Research Council grading system) [9]:

- M0 — сокращение мышцы отсутствует;
- M1 — пальпаторно и визуально определяется сокращение мышцы, но движения в соответствующих суставах отсутствуют;
- M2 — мышца способна осуществлять движения, но при устранении гравитации соответствующего сегмента (например, отведение плеча или сгибание предплечья при их горизонтальном положении);
- M3 — мышца способна обеспечивать движения сегмента, преодолевая его силу тяжести, но не более;
- M4 — мышца способна обеспечивать движения сегмента, преодолевая дополнительное сопротивление, но сила ее меньше нормальной;
- M5 — нормальная сила мышц.

Измерение амплитуды активных и пассивных движений в суставах проводится с помощью гониометра. Сохранение полного объема пассивных движений — приоритетная задача для всех пациентов с ППС независимо от выраженности функциональных расстройств. Наличие выраженных контрактур суставов в ранние сроки после повреждения является неблагоприятным прогностическим признаком. Особое внимание следует уделять пястно-фаланговым (ПФС) и межфаланговым суставам (МФС), контрактура которых может иметь не только нейрогенную, но и ишемическую природу, если в конечности прерывалось кровоснабжение более чем на 4 ч. Длительная аноксия мышц может привести к утрате их сократительной

способности и некрозу. В силу анатомических особенностей фасциальных футляров чаще страдают мышцы передней области предплечья. Вследствие укорочения подвергшихся полному или частичному некрозу мышц формируется сгибательная контрактура в ПФС и МФС (контрактура Фолькмана). Мышцы задней группы предплечья и собственные мышцы кисти при этом могут иметь удовлетворительную силу. Правильная оценка причин отсутствия движений помогает избежать диагностических ошибок при определении локализации повреждения нервов, а также выбрать соответствующую тактику лечения.

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование должно выполняться во всех случаях ППС независимо от механизма травмы. При закрытых повреждениях R-графия косвенным образом указывает на локализацию повреждения. Так, при переломах или вывихах в шейном отделе позвоночника возможна травма спинного мозга и его корешков, при переломах поперечных отростков позвонков — локальное повреждение спинномозговых нервов. Перелом I ребра может указывать на повреждение нижнего ствола или образующих его С8 и Th1. Смещенные отломки ребер, ключицы, рубцы и костная мозоль могут быть причиной хронической компрессии нижнего ствола ПС. Вывихи в плечевом суставе нередко сопровождаются повреждением ПС, отрывом большого бугорка или разрывом ротационной манжеты. Перелом лопатки служит причиной изолированного повреждения надлопаточного нерва. При переломе плеча в области хирургической шейки возможно повреждение подкрыльцового нерва. Необходимо помнить о вероятности двухуровневого повреждения нервов при диафизарных переломах плечевой кости со значительным смещением отломков. Выявленный на R-грамме подвывих плеча является следствием паралича стабилизирующих его над- и подостной мышц, двуглавой мышцы плеча. При обзорной R-графии или R-скопии груди следует обращать внимание на состояние диафрагмы и наличие переломов ребер на стороне повреждения ПС, так как сопутствующее повреждение диафрагмального и межреберных нервов ограничивают использование последних для невротизации ПС. В то же время повреждение диафрагмального нерва часто ассоциировано с повреждением С5 и С6 спинномозговых нервов [10].

Миелография. При ППС с отрывом корешков от спинного мозга происходит разрыв арахноидальной и твердой мозговых оболочек, которые плотно обхватывают спинномозговые нервы в области межпозвоночных отверстий. Через эти разрывы цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) вытекает за пределы позвоночного канала. В этих случаях при выполнении рентгенмиелографии с контрастированием ЦСЖ в области шеи и верхнегрудного отдела позвоночника

на уровне отрыва спинального нерва можно увидеть псевдоменингоцеле [11, 12].

Достоверность этого метода ограничена. Это обусловлено тем, что стандартная миелография может дать ложноположительный результат при обширных менингоцеле, так как вытекающий контраст «наплывает» на проекцию соседних спинномозговых нервов. В то же время отрыв корешков может быть и без образования менингоцеле, которое является только признаком тракционного воздействия, но не гарантирует отрыва корешков. Это доказывается возможностью полного спонтанного восстановления у детей с множественными менингоцеле [10]. Таким образом, менингоцеле не является патогномоничным признаком отрыва корешков от спинного мозга, так как может быть ложноположительным или ложноотрицательным. По этой причине рентгенографическая миелография утратила свою диагностическую значимость, уступив место КТ-миелографии [13, 14] и МРТ-миелографии [15, 16], позволяющим визуализировать передние и задние корешки спинного мозга, локализовать их по сегментам, и даже увидеть их частичный отрыв. Иногда поврежденным оказывается только один из корешков (передний или задний). Всем пациентам с подозрением на отрывы корешков спинномозговых нервов должна быть выполнена шейная миелография (рис. 5).

Сравнивая КТ- и МРТ-миелографию, отметим, что обе методики имеют достоинства и недостатки [18, 19]. Так, КТ-миелография, выполненная на обычном томографе дает более четкое и контрастное изображение корешков, позволяющие достигать точного диагноза в 97% оцененных сегментов. Главным недостатком этой методики – инвазивность исследования, требующего пункции субарахноидального пространства с введением около 10 мл контрастного вещества, что повышает риск осложнений. Другими недостатками являются лучевая нагрузка и худшая визуализация сегментов С8 и Т1 из-за помех, вызванных «фоном» плечевых суставов.

Преимущества МРТ – неинвазивность исследования, отсутствие лучевой нагрузки, т. е. его безопасность. Недостатки МРТ-миелографии субъективны – мощность томографа не менее 1,5 Т при оснащении его соответствующим программным обеспечением, а также достаточная квалификация и опыт работающего на нем специалиста. Главным недостатком или ограничением использования МРТ по сравнению с КТ-миелографией является невозможность ее выполнения у пациентов с наружными или внутренними металлоконструкциями. Предполагаем, что по мере оснащения клиник современным оборудованием и ростом квалификации персонала МРТ вытеснит

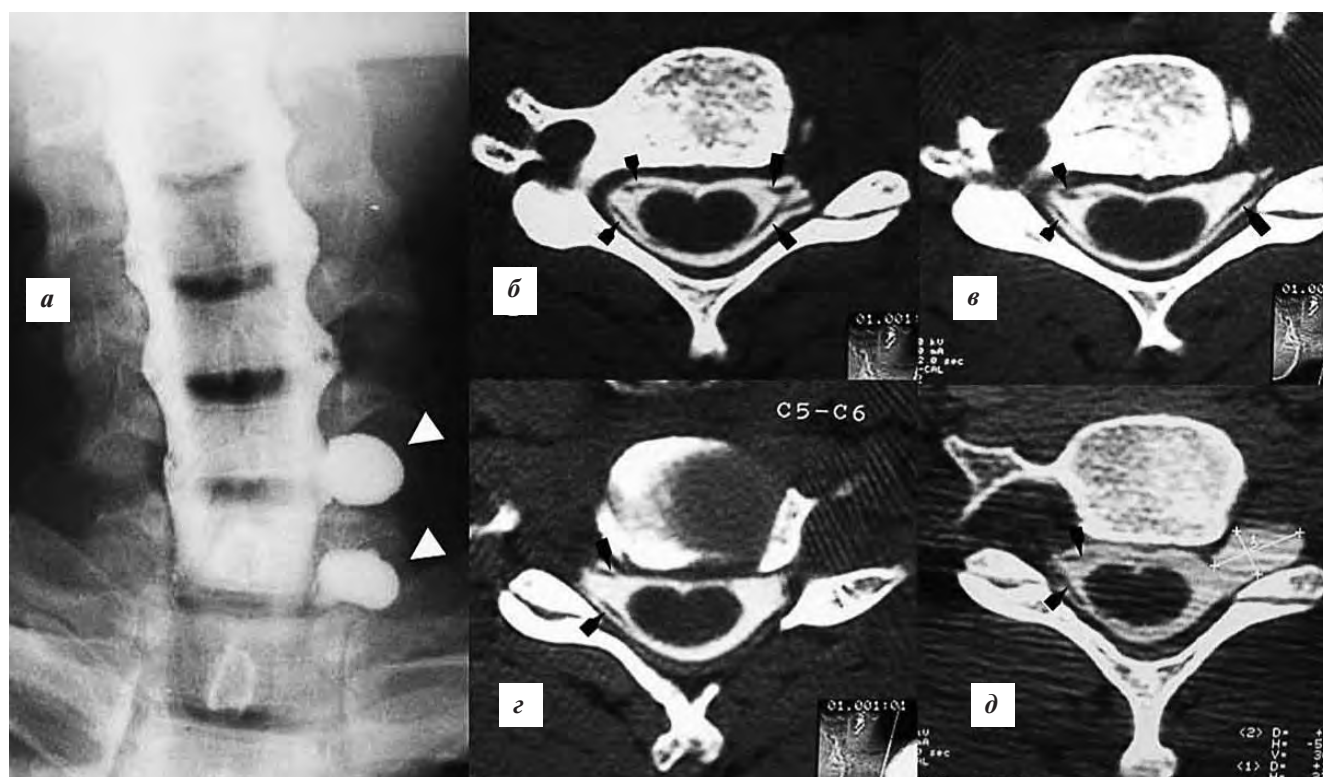


Рис. 5. Миелография при ППС. Обычная шейная рентгенмиелография (а). Белые указатели направлены на псевдоменингоцеле. КТ-миелография: аксиальные срезы толщиной 1 мм (б–д) при ППС слева. Черные указатели направлены на присутствующие корешки; б – корешки присутствуют с обеих сторон; в – оторван передний корешок при сохраненности заднего корешка; г – оторваны оба корешка без формирования менингоцеле; д – оторваны оба корешка с формированием менингоцеле

КТ-миелографию в диагностике ППС. Важно отметить, что оценивать состояние заднего и переднего корешков на стороне повреждения следует на аксиальных срезах, выполненных от тела С3 до тела Т2 с шагом 1 мм. Коронарные срезы не позволяют надежно идентифицировать передние и задние корешки, но помогают правильно маркировать сегменты на коронарных срезах.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) при повреждениях ПС необходимо для исключения сопутствующих повреждений магистральных сосудов, ротационной манжеты плеча, длинных ветвей ПС на уровне плеча-предплечья при переломах и открытых повреждениях дистальных сегментов верхней конечности. УЗИ [20] или МРТ-визуализация самого ПС при его травматических повреждениях служит вспомогательным методом, не отражает функционального состояния элементов ПС, а следовательно, не имеет прогностического значения и не исключает необходимости ревизии ПС в случае оперативного лечения. Ненадежность УЗИ внутри позвоночного канала делает этот метод бесполезным в оценке состояния корешков, особенно на фоне высокой точности КТ- и МРТ-миелографии [21].

Электрофизиологическое обследование

Несмотря на неоднозначные мнения экспертов о месте ЭМГ и электронейромиографии (ЭНМГ) в оценке состояния ПС при разных типах его поражения, для нас очевидна важность комплексного электрофизиологического обследования в диагностике ППС [22–24]. Оно должно включать накожную и игольчатую ЭМГ, исследование проведения по нервам.

Отсутствие потенциалов фибрилляций в парализованных мышцах при сохраненности на минимальном уровне проводимости по нерву выше и ниже места его повреждения означает нейропраксию, т. е. поражение аксонов на уровне миелиновой оболочки, без их дегенерации. При ППС, за исключением вызванных электрическим током, наличие нейропраксии во всех отделах сплетения (от С5 до Т1) маловероятно. Воздействие на ПС не может равномерно распределяться между всеми его волокнами, вызывая одинаковые выраженные функциональные расстройства. Поэтому нейропраксия присутствует только в некоторых отделах сплетения и вызывает частичный паралич соответствующих мышечных групп. Другие отделы сплетения могут иметь более выраженные повреждения или оставаться интактными. В подтвержденных случаях нейропраксии имеется хороший прогноз. Полное выздоровление обычно наступает в течение нескольких недель. В целом прогностические возможности ЭМГ-методов при ППС ограничены случаями нейропраксии и отрыва корешков от спинного мозга. Но когда имеется Валлеровская дегенерация (II–V

степени повреждения по Sunderland), электрофизиологическое исследование не позволяет дифференцировать степень тяжести повреждения, а следовательно, и помочь хирургу решить вопрос, лечить ли больного консервативно, как при II и III степени, или оперировать, как при IV и V. Главным в этой ситуации остается клиническое исследование, проводимое регулярно и тщательно протоколируемое.

Игольчатая ЭМГ выполняется при необходимости изолированно оценить состояние диагностически важной мышцы, находящейся в глубоких слоях, таких как ромбовидные, передняя зубчатая, над- и подостная. Например, наличие спонтанной активности в ромбовидных мышцах свидетельствует о повреждении спинномозговых нервов С5 очень близко от межпозвоночного отверстия и косвенным образом подтверждает отрыв корешков от спинного мозга.

В нашей практике ЭМГ-исследование помогает в оценке функционального состояния потенциально донорских мышц. Например, наличие наряду с произвольной активностью выраженной спонтанной активности мышечных волокон или уменьшение частоты при увеличении амплитуды интерференционной ЭМГ-кривой при исследовании локтевого сгибателя запястья ставит под сомнение целесообразность перемещения соответствующего пучка локтевого нерва к ветви мышечно-кожного нерва для восстановления сгибания в локте. Накожная и игольчатая ЭМГ позволяют регистрировать начало процессов реиннервации мышц еще до появления видимого глазом произвольного их сокращения, а также дает возможность количественно оценить динамику спонтанного восстановления.

Исследование проведения по чувствительным волокнам помогает в диагностике отрыва корешков С8, Т1 (рис. 6).

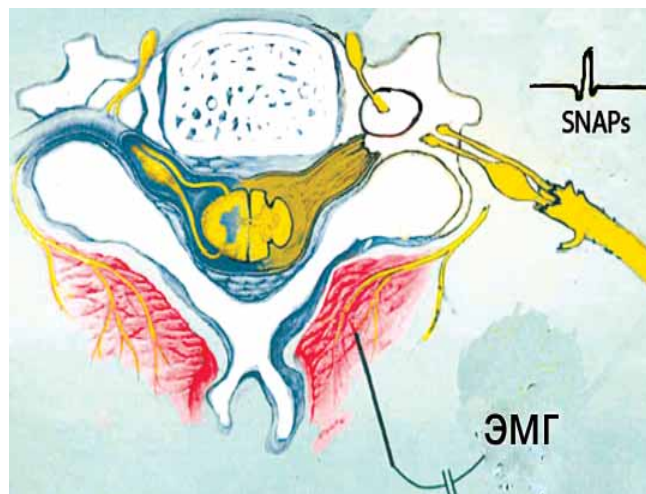


Рис. 6. ЭМГ- и ЭНМГ-признаки отрыва: наличие проведения по чувствительным нервам при анестезии в зоне их иннервации. Отсутствие потенциалов двигательных единиц, спонтанная активность в ромбовидных и передней зубчатой мышцах

Таким образом, ввиду сложности анатомического строения ПС не всегда можно определить клинически точную локализацию поражения. На помощь приходят инструментальные методы диагностики (нейровизуализация, нейрофизиология), которые позволяют не

только локализовать топикю повреждения ПС, но и определить его тяжесть.

Разбор современных подходов к лечению при ППС с описанием возможных способов хирургической коррекции будет представлен в последующих номерах журнала.

ЛИТЕРАТУРА

- Narakas A. Brachial plexus surgery. *Orthop Clin North Am* 1981;12:303–23.
- Millesi H. Brachial plexus injuries: management and results. In: Terzis J.K., ed. *Microreconstruction of nerve injuries*. Philadelphia: WB Saunders, 1987:247–260.
- Terzis J.K., Papakonstantinou K.C. The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1097–118.
- Songcharoen P. Brachial plexus injury in Thailand: a report of 520 cases. *Microsurgery* 1995;16:35–9.
- Jennifer L. Giuffre, Sanjiv Kakar, Allen T. Bishop et al. Current concepts of the treatment of adult brachial plexus injuries. *J Hand Surg* 2010;35(4):678–88.
- Leffert R.D. Brachial plexus. In: Green DP (ed.). *Operative hand surgery*, ed. 2nd. Churchill Livingstone, 1988. P. 1091–1108.
- Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 1951.
- Tubiana R. Clinical examination and functional assessment of the upper limb after peripheral nerve lesions. In: Tubiana R., ed. *The hand*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- Aids to the examination of the peripheral nervous system. 4-th edition. London: Elsevier Saunders, 2000.
- Sloof A.C., Versteeg C.W., Blaauw G. et al. Radiological and related investigations. In: Gilbert A. (ed.). *Brachial plexus injuries*. Martin Dunitz, 2001. P. 31–37.
- Murphey F., Hartung W., Kirklin J.W. Myelographic demonstration of avulsing injury of the brachial plexus. *AJR Am J Roentgenol* 1947;58:102–5.
- Nagano A., Ochiai N., Sugioka H. et al. Usefulness of myelography in brachial plexus injuries. *J Hand Surg [Br]* 1989;14:59–64.
- Marshall R.W., De Silva R.D.D. Computerized axial tomography in traction injuries of the brachial plexus. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68:734–8.
- Cobby M.J.D., Leslie I.J., Watt I. Cervical myelography of nerve root avulsion injuries using water-soluble contrast media. *Br J Radiol* 1988;61:673–8.
- Ochi M., Ikuta Y., Watanabe M. et al. The diagnostic value of MRI in traumatic brachial plexus injury. *J Hand Surg [Br]* 1994;19:55–9.
- Sureka J., Cherian R.A., Alexander M. et al. MRI of brachial plexopathies. *Clin Radiol* 2009;64:208–18.
- Tagliafico A., Succio G., Neumaier C.E. et al. MR imaging of the brachial plexus: comparison between 1.5-T and 3-T MR imaging: preliminary experience. *Skeletal Radiol* 2010;40(6):717–24.
- Rapoport S., Blair D.N., McCarthy S.M. et al. Brachial plexus: correlation of MR imaging with CT and pathologic findings. *Radiology* 1988;167:161–5.
- Doi K., Otsuka K., Okamoto Y. et al. Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography. *J Neurosurg* 2002; 96(Suppl. 3):277–84.
- Shafiqhi M., Gurunluoglu R., Ninkovic M. et al. Ultrasonography for depiction of brachial plexus injury. *J Ultrasound Med* 2003;22:631–4.
- Martinoli C., Bianchi S., Santacroce E. et al. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:699–702.
- Bufalini C., Pescatori G. Posterior cervical electromyography in the diagnosis and prognosis of brachial plexus injuries. *Bone Joint Surg* 1969;1B:627–31.
- Leffert R.D. Clinical diagnosis, testing, and electromyographic study in brachial plexus traction injuries. *CORR* 1988;237:24–31.
- Balakrishnan G., Kadadi B.K. Clinical examination versus routine and paraspinalelectromyographic studies in predicting the site of lesion in brachial plexus injury. *J Hand Surg Am* 2004;29(1):140–3.

Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина

Fausto Machicao¹, Dafin Fior Muresanu², Harald Hundsberger³, Maren Pflüger³, Alla Guekht⁴

¹ Molecular Genetics and Diagnosis, Department of Internal Medicine IV, Otfried Müller Str. 10, University Hospital, D-72076, Тюбинген, Германия;

² Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy «Iuliu Hatieganu», Клуж-Напока, Румыния;

³ Medical and Pharmaceutical Biotechnology IMC Krems, University of Applied Sciences Krems, Piaristengasse 1, A-3500, Кремс, Австрия;

⁴ Neurology and Rehabilitation, Department of Neurology and Neurosurgery of the Russian State, Москва, Россия

Перевод: С.С. Никитин

Контакты: fausto.machicao@med.uni-tuebingen.de (F. Machicao)

В обзоре рассматриваются механизмы действия актовегина в контексте изучения его эффектов на доклиническом уровне и новой концепции фармакологического лечения неврологических расстройств. Актовегин, получаемый при ультрафильтрации крови телят, состоит из более чем 200 биологических субстанций. Препарат используется при широком спектре заболеваний, включая нарушения периферического и мозгового кровообращения, ожоги, плохое заживление ран, радиационные поражения и диабетическую полинейропатию. Актовегин состоит из молекул малого размера, которые находятся в организме в нормальных физиологических условиях, и поэтому исследования их фармакокинетики и фармакодинамики для определения активной субстанции препарата затруднены. Результаты преклинических исследований показали, что актовегин улучшает метаболический баланс путем повышения усвоения глюкозы и потребления кислорода в условиях ишемии. Актовегин также повышает устойчивость к гамма-радиации и стимулирует ранозаживление. В более поздних работах было установлено, что антиоксидантный и антиапоптотический механизмы действия лежат в основе нейропротективных свойств актовегина, подтвержденных в экспериментах на первичных нейронах гиппокампа крыс и стрептозотоцинидуцированной модели диабетической полинейропатии у крыс. Последние данные свидетельствуют о положительном влиянии актовегина на фактор NF-κB, но при этом многие молекулярные и клеточные механизмы его действия остаются неизвестными. В первую очередь это касается влияния актовегина на нейропластичность, нейрогенез и трофическую функцию нервной системы, и данный аспект требует дальнейших исследований. Тем не менее становится очевидным, что мультифакториальная и многокомпонентная природа актовегина определяет его плейотропный нейропротективный механизм действия и клиническую эффективность.

Ключевые слова: актовегин, метаболический эффект, механизм действия, нейропротекция, апоптоз, оксидативный стресс

1. Введение

До сих пор вопрос об оптимальных терапевтических подходах защиты мозга и восстановления его функциональных нарушений остается открытым, особенно если учесть, что до конца остаются неясными все детали эндогенных процессов и патофизиологических механизмов, участвующих в работе поврежденного мозга. В связи с этим мы по-прежнему используем упрощенную модель при рассмотрении наблюдаемых нарушений.

Так называемый редуционистский подход в понимании формирования мозговых нарушений исходит из того, что наблюдаемые изменения являются результатом независимого линейного развития таких процессов, как эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз и оксидативный стресс [1].

Классическая концепция нейропротекции подразумевает подавление отдельного патофизиологического механизма при использовании соответствующего препарата. Данная терапевтическая стратегия основана на том, что если отдельно взятый патофизиологи-

ческий механизм может быть подавлен фармакологическим агентом, то в этом случае вызываемые этим процессом нарушения будут исключены из общего объема нарушений, вызываемых всеми возможными патофизиологическими механизмами. Однако, как следует из клинических исследований по нейропротекции, в случаях с химическими препаратами данная субстракционная стратегия не работает [2, 3].

Тенденция ограничения эффекта лекарственного препарата рамками только одного механизма действия и одним фокусным эффектом может привести к игнорированию других, не менее эффективных свойств, а также затруднить разработку более эффективных терапевтических подходов. При рассмотрении фармакологических подходов защиты и восстановления работы мозга необходима смена концепции. Сегодня нейроτροφичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, участвующие в реализации эндогенной защитной активности (ЭЗА), а также в попытках противодействовать патофизиоло-



Рис. 1. Эндогенные защитные и повреждающие механизмы

гическим повреждающим механизмам (ППМ) и стимулировании эндогенного восстановления (рис. 1) [4].

Новая теория защиты и восстановления нарушенной функции мозга основана на том, что с нейробиологических позиций процессы ЭЗА и ППМ имеют общие биологические механизмы реализации. Например, в реализации эксайтотоксичности (патофизиологический механизм) и нейропластичности (нейрорепаративный процесс) участвуют NMDA-рецепторы. Так, в случае фармакологического подавления одного из патофизиологических процессов (например, эксайтотоксичности или воспаления) химическим препаратом, действующим только на 1 звено, одновременно на долгое время нарушаются эндогенные механизмы восстановления (например, нейропластичность и нейротрофика) [1].

Поэтому не рекомендуется рассматривать отдельно фармакологическую нейропротекцию и восстановление нервной ткани, поскольку подобная дихотомия приводит к ошибкам в основных клинических исследованиях. В клинической практике в конечном итоге оценивается общий эффект суммарного действия как протективных, так и восстановительных механизмов ЭЗА, которые на самом деле неразделимы [1].

Предлагаемые соображения включают интегративный фармакологический подход, сфокусированный на веществах с мультимодальной активностью и плейотропными нейропротективными свойствами, на биологических препаратах, обладающих больше чем одним механизмом действия в отличие от химических искусственно созданных малых молекул [5].

Актовегин — депротенинизированный ультрафильтрат, получаемый из крови телят, не содержащий эндотоксинов и антигенов и состоящий из более 200 биологически активных компонентов. Сложный и длительный процесс производства актовегина включает 2 этапа ультрафильтрации, в которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Сначала отсеиваются молекулы весом 5000 Да с последующим вакуумным удалением оставшегося преципитата с помощью фильтра (0,45 мкм) и титрованием при pH 6,4. Затем, после предварительной фильтрации фильтрами 0,2 и 0,45 мкм проводят стерильную фильтрацию до полной депротенинизации продукта, который в конечном итоге проверяется на отсутствие протеина с использованием электрофореза на SDS-полиакриламидном геле. Молекулярный вес конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да.

Состав актовегина был проверен с использованием самых современных аналитических методик, включая газовую хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов (Biocrates Life Sciences AG, Инсбрук, Австрия) показали, что актовегин является комбинацией из более чем 200 биоактивных молекул. Актовегин в основном состоит из субстанций с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды. Также обнаруживаются небольшие количества ацилкарнитиннов, фосфолипидов, свободных жирных кислот и оксистеролов; в еще меньшей концентрации представлены простагландины, окисленные полиненасыщенные жирные кислоты и желчные кислоты (неопубликованные данные).

Если учитывать то, что актовегин по сути является биологическим препаратом, состоящим из молекул, которые содержатся в физиологических условиях, фармакокинетические и фармакодинамические исследования, направленные на определение активных молекул, не представляются возможными. Несмотря на это, экспериментальные данные подтверждают, что актовегин как препарат имеет множество активных составляющих, которые участвуют во многих внутриклеточных процессах и влияют на специфические пути метаболизма клетки. Однако связь между множественными молекулярными механизмами действия и оказываемыми положительными эффектами *in vitro* и *in vivo* изучена лишь частично.

2. Эффекты актовегина *in vitro* и *in vivo*

В ходе ранних доклинических исследований было показано, что актовегин влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, включая

синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе [6, 7]. Актовегин также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений [8], а также при нарушениях кровообращения [9, 10]. Однако нейропротективные свойства препарата, связанные с отдельными патофизиологическими клеточными механизмами, были рассмотрены лишь недавно.

Было показано, что актовегин обладает нейропротективным действием, что в культуре нейронов проявляется в увеличении числа живых нейронов и синаптических контактов. В исследовании *in vitro* [11], нейроны гиппокампа были выделены из мозга крысы и далее культивированы в оптимальных условиях в присутствии разных концентраций актовегина (0,3–1000 мкг/мл). Обычно культивируемые нейроны гиппокампа быстро погибают в результате апоптоза. Однако через 10 дней в культуре нейронов после применения актовегина в концентрации больше 10 мкг/мл было отмечено дозозависимое увеличение числа живых клеток в 2,4 раза по сравнению с контрольной культурой. Параллельно с этим методом экспрессии маркерного протеина VGlut1 в пресинаптических терминалях оценивали число возбуждающих синапсов между нейронами. Методами иммуногистохимического анализа выявлено повышение содержания VGlut1 до 3,6 раза на 1 клетку при дозах актовегина больше 300 мкг/мл, которое также носило дозозависимый характер.

Нейропротективный эффект актовегина также продемонстрирован в периферической нервной системе при тяжелой нейропатии на модели стрептозотцининдуцированного (СТЗ-индуцированного) диабета у крыс [12]. Лечение диабетической нейропатии у крыс при интраперитонеальном введении актовегина в дозах, эквивалентных дозам, используемым в клинических исследованиях у человека, приводило к существенному снижению скорости дегенерации периферических нейронов. Положительный эффект препарата выявлен при гистоморфологическом исследовании кожи лапы крысы в виде увеличения на 32 % плотности распределения внутриэпидермальных нервных волокон по окончании курса терапии актовегином. Более того, значительное улучшение функционального состояния сенсорных нервных волокон периферических нервов показано при исследовании скорости проведения импульса по сенсорным волокнам в 91 % случаев у крыс, получавших актовегин. N-ацетилцистин был использован в качестве положительного контроля и, что интересно, оказался бесполезным в данном случае.

3. Влияние актовегина на усвоение глюкозы и аэробный метаболизм в головном мозге

Доклинические исследования показали, что на молекулярном уровне актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, также как и энергетический

метаболизм и усвоение глюкозы [13–15]. Глюкоза служит основным источником энергии для мозга и для центральной нервной системы (ЦНС); переносчики глюкозы играют важную роль в нейрональном гомеостазе и утилизации глюкозы [16–18]. Нарушение гомеостаза глюкозы в ЦНС приводит к нарушению нейрональной активности и когнитивных функций, что особенно опасно для гиппокампа, области мозга, связанной с обучением и памятью. Рецепторы инсулина и инсулинчувствительные переносчики глюкозы, такие как GLUT4, являются ключевыми составляющими утилизации глюкозы в ЦНС. Они экспрессированы в таких областях мозга, как гиппокамп и мозжечок [19], а также в эндотелии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [20]. Фундаментальные и клинические исследования показали четкую связь между уровнем инсулина в мозге и когнитивными функциями, включая обучение и память [21]. Например, нарушение трансдукции нейрональных рецепторов инсулина показано при болезни Альцгеймера. S. Ноуег и соавт. показали, что возникающие тяжелые нарушения метаболизма кислорода при внутричерепноventрикулярном введении в мозг диабетогенного агента приводят к поведенческим нарушениям [22–24]. Это согласуется с гипотезой Salkovic-Petrisic и Ноуег [25] о том, что инсулинрезистентное состояние в мозге может приводить к клеточным и молекулярным нарушениям, наблюдаемым при болезни Альцгеймера.

Актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма головного мозга. Показано, что инозитолфосфолигосахариды могут играть важную роль в регуляции инсулинзависимых энзимов [26, 27]. В эксперименте актовегин повышал усвоение и утилизацию кислорода [28], что может приводить к стабилизации клеток ЦНС в условиях ишемии и снижать образование лактата. Он также положительно влияет на такие переносчики глюкозы, как GLUT1 и GLUT4, которые при цереброваскулярных нарушениях способствуют улучшению транспорта глюкозы через ГЭБ.

Париетальная кора мозга ответственна за обработку зрительной информации и пространственно-ориентированного внимания, и сокращение площади данной области приводит к деменции. В клинических исследованиях показана способность актовегина улучшать когнитивные процессы в париетальной коре при возрастных нарушениях памяти, возможно, в результате уменьшения гипоксии мозга [29]. В подтверждение этих клинических наблюдений на модели церебральной ишемии Ноуег и Betz [30] показали, что актовегин обеспечивает защиту клеток от гипоксии.

4. Снижение апоптоза, обусловленного пептидом A β ₂₅₋₃₅

Амилоидные β -пептиды (A β) – основные компоненты амилоидных бляшек, являющихся маркерами

болезни Альцгеймера. Нейротоксический пептид повышает оксидативный стресс и активирует воспаление, что в конечном итоге приводит к гибели клетки [31]. Однако Аβ-фрагменты существенно различаются по своим патогенным свойствам. Например, фрагменты Аβ₂₅₋₃₅ высокотоксичны [32, 33] и обладают более быстрыми агрегационными способностями по сравнению со всеми остальными изученными амилоидными пептидами [34]. Это было показано в исследованиях на моделях животных, у которых пептиды Аβ₂₅₋₃₅ нарушали кратковременную память и приводили к нейропатологическим изменениям, заканчивающимся гибелью нейронов [35, 36]. Вероятно, что цитотоксические и патологические свойства Аβ₂₅₋₃₅ лежат в основе нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера и других нарушениях, но это предположение требует дальнейшего подтверждения.

В недавнем исследовании потенциального механизма действия актовегина были использованы пептиды Аβ₂₅₋₃₅ для определения антиапоптотического эффекта препарата на примере нейрональных клеток *in vitro* [11]. Первичные нейроны гиппокампа крысы культивировались с Аβ₂₅₋₃₅ в присутствии актовегина с целью определения активности каспазы-3, отражающей степень нейронального апоптоза. В отсутствие Аβ₂₅₋₃₅ уровень апоптоза не отличался в клетках без применения актовегина и с его применением. В нейронах гиппокампа, подверженных воздействию Аβ₂₅₋₃₅ и обработанных возрастающими дозами актовегина, уровень активированной каспазы-3 достоверно снижался при концентрациях актовегина менее 300 мкг/мл ($p < 0,001$), и наблюдаемое снижение имело дозозависимый характер [11].

Имеются факты, поддерживающие гипотезу о том, что Аβ₂₅₋₃₅ играют ключевую роль в патогенезе болезни Альцгеймера [37], поэтому угнетение апоптоза, вызванного этими пептидами, расширяет наши представления о механизмах нейропротекции актовегина.

5. Влияние актовегина на процессы активации фактора NF-κB

Транскрипция фактора NF-κB играет важную роль в деятельности центральной и периферической нервной системы млекопитающих. Роль фактора NF-κB особенно важна в регуляции воспалительных процессов, которые усугубляют такие состояния, как ишемия и болезнь Альцгеймера, а также в развитии боли, в процессах обучения и памяти и, что особенно важно, в нейропротекции [38–41]. Регуляция активности фактора NF-κB осложняется тем, что нарушения метаболизма могут повышать или понижать его активность и, соответственно, давать различные эффекты в разных тканях.

Участие NF-κB в механизмах нейропротекции опосредуется провоспалительными цитокинами [42].

Показано, что воздействие на первичные нейроны гиппокампа фактором некроза опухоли α (ФНО-α) предотвращает гипоксию и индуцированную оксидом азота нейрональную клеточную гибель посредством увеличения NF-κB-зависимой экспрессии антиапоптотических факторов Bcl-2 и Bcl-x [43]. В то же время было показано, что ФНО-α также может вызывать нейрональный апоптоз и запускать процесс дегенерации [44], тогда как растворимый ФНО-рецептор-1 может вызывать апоптоз моноцитов [45]. *In vivo* показано, что предварительное введение ФНО-α крысам с фокальной ишемией снижает степень повреждения мозга [46], в то время как введение трансгенного рецептора ФНО у нокаутных мышей вызывает обширные инфаркты [47]. Данное наблюдение может быть объяснено существованием рецепторов ФНО 2 типов: R1 – вызывающие демиелинизацию и увеличивающие гибель клеток и R2 – вызывающие ремиелинизацию и участвующие в нейропротекции путем активации олигодендроцитов и выделения нейротрофического фактора мозга и цилиарного нейротрофического фактора [5, 48].

В ходе другого исследования, подтверждающего нейропротективные свойства NF-κB, предположили, что данный фактор защищает клетку от гибели в присутствии пептидов Аβ и, таким образом, влияет на механизмы апоптоза [40, 49]. На модели грызунов также показано, что снижение экспрессии ингибиторной каппа бета, центрального компонента NF-κB сигнального пути, приводит к потере нейропротекции и может нарушать процессы обучения и памяти [50].

Hundsberger и Pflüger (FH Krems, Австрия) провели новое исследование *in vitro* для выяснения потенциальной способности актовегина модулировать активность NF-κB. В качестве экспериментальной системы была использована хорошо известная линия эмбриональных клеток почек человека CellSensor® и NF-κB-bla HEK 293T, которая содержит стабильный трансформированный ген-репортер β-лактамазы, контролируемый элементами NF-κB. Для исключения побочных осмотических явлений актовегина на клетки в качестве плацебо использован солевой раствор в концентрации эквивалентной раствору актовегина. Методом флуоресцентной эмиссии показано, что актовегин активирует ген-репортер экспрессии NF-κB, причем в дозозависимой степени (табл. 1; неопубликованные данные). Эффективная концентрация актовегина соответствует концентрации ФНО-α приблизительно 400 пг/мл, обладающей тем же эффектом. Полученные данные совпадают с результатами исследования Elmlinger и соавт. [11], в связи с чем предполагают, что нейропротективные и антиапоптотические свойства актовегина хотя бы частично могут быть связаны с транзитной активацией NF-κB.

Таблица 1. Ответ гена-репортера β -лактамазы (в % от исходного уровня нестимулированных клеток) в гене-репортере NF- κ B-*bla* клеток НЕК 293Т на введение актовегина, стимуляцию ФНО- α и плацебо. Результаты представлены как средние значения от 5 лунок на микропланшете; эксперимент повторяли 3 раза (Hundsberger and Pflüger)

Тестируемая субстанция	Плацебо 1*	Плацебо 2*	Актовегин	Актовегин	Актовегин	ФНО- α	ФНО- α
			4 мг/мл	0.4 мг/мл	0.04 мг/мл	10 нг/мл	0.4 нг/мл
Промоутерная активация \pm SD	295 \pm 31	32 \pm 8	1089 \pm 29	767 \pm 21	614 \pm 19	1253 \pm 32	1115 \pm 15

* Осмолярность плацебо 1 и 2 соответствовала дозировке актовегина 0,4 мг/мл.

Таблица 2. Обобщенные результаты изучения нейропротективного действия актовегина на доклиническом уровне

Эффект актовегина	Исследование
Ускорение ранозаживления	Mochida et al. [6]; Schonwald et al. [7]
Улучшение кровообращения	Hegner [9]; Giarola [10]
Протекция от радиационного повреждения	Basu et al. [8]
Улучшение утилизации кислорода	Reichel et al. [28]; de Groot et al. [29]; Hoyer and Betz [30]
Улучшение метаболизма глюкозы	Machicao et al. [26]
Увеличение интрадермальной плотности распределения нервных волокон	Dieckmann et al. [12]
Увеличение числа выживших нейронов	Elmlinger et al. [11]
Снижение оксидантного стресса	Elmlinger et al. [11]; Dieckmann et al. [12]
Снижение апоптоза	Elmlinger et al. [11]
Улучшение скорости проведения по периферическим нервам	Dieckmann et al. [12]

6. Оксидантный стресс и метаболизм полимеразы поли-АДФ-рибозы

Оксидантный стресс вызывает поломку 1 нити ДНК, что приводит к активации ядерного фермента полимеразы поли-АДФ-рибозы (ПАРП). ПАРП играет ключевую роль в обнаружении и репарации повреждений ДНК, но при этом показано, что избыточная активация ПАРП имеет негативные последствия в виде запуска последовательных клеточных процессов, которые в конечном итоге останавливают гликолиз и процесс митохондриального дыхания, что приводит к гибели клетки вследствие энергетического истощения [51, 52].

В эксперименте показано, что сбой генного кодирования ПАРП защищает грызунов от ряда патофизиологических процессов [52–54]. Показано, что нарушение в гене ПАРП обеспечивает защиту нейронов от фокальной ишемии [52] и предотвращает прогрессирование и развитие экспериментального СТЗ-индуцированного диабета [53, 54]. Дальнейшие исследования подтвердили роль метаболизма ПАРП как важного механизма в развитии дисфункции эндотелия при

диабете [55], и недавно было показано, что ПАРП может участвовать и в развитии диабетической полинейропатии. Ингибирование ПАРП у крыс уменьшает нарушение проведения импульса по периферическим нервам [56]. Обобщая эти данные, можно сделать предположение о важной фундаментальной роли ПАРП при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия.

Elmlinger и соавт. в своем исследовании показали положительное влияние актовегина на оксидантный стресс в первичных нейронах гиппокампа, методом флуоресцентного анализа (по изменению общего содержания активных форм кислорода – АФК). В нейронах, обработанных возрастающими концентрациями третбутилгидропероксида ($> 0,2$ мМ), обнаружено повышение уровней внутриклеточных АФК ($p < 0,001$), но в случае использования актовегина в культуре нейронов отмечено дозозависимое снижение выраженности оксидантного стресса через 10 дней ($p < 0,001$ при концентрациях $> 0,3$ мкг/мл) [11].

В исследованиях *in vitro* влияние актовегина на анализируемые параметры при экспериментальной

диабетической полинейропатии соответствовали результатам, полученным в данном исследовании. У крыс с СТЗ-индуцированным диабетом, которые получали актовегин интраперитонеально с 11-го по 40-й день после введения стрептозотоцинина, при введении актовегина в дозе 600 мг/кг отмечалось достоверное снижение активности ПАРП, определяемой по ее содержанию [12]. Как уже упоминалось выше, снижение активности ПАРП при введении актовегина может лежать в основе улучшения функциональных и морфологических параметров периферической и центральной нервной системы. Результаты, полученные в 2 обсуждаемых выше исследованиях, также говорят о том, что антиоксидантные свойства актовегина, возможно, и определяют его эффекты в отношении активации ПАРП, что, однако, требует дальнейшего подтверждения в исследованиях.

7. Обсуждение

В представленном обзоре показано, каким образом актовегин улучшает баланс клеточного метаболизма и влияет на целый ряд патофизиологических механизмов, участвующих в развитии различных нарушений. Поскольку развитие неврологических нарушений определяется целой совокупностью патофизиологических событий, для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. В качестве биологического агента, обладающего плеiotропными нейропротективными и метаболическими эффектами (табл. 2) актовегин со своими механизмами действия соответствует концепции об интегративном терапевтическом подходе.

Плеiotропный нейропротективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на какой-либо один патофизиологический механизм. Плеiotропный протективный и метаболический эффекты актовегина кратко освещены в настоящем обзоре. Актовегин оказывает нейропротективное действие на невровакулярный функциональный блок за счет своего антиапоптотического и антиоксидантного действия. Также показан положительный эффект актовегина на утилизацию глюкозы и кислорода, который приводит к повышению метаболизма в головном мозге. Схематично плеiotропный нейропротективный эффект актовегина представлен на рис. 2.

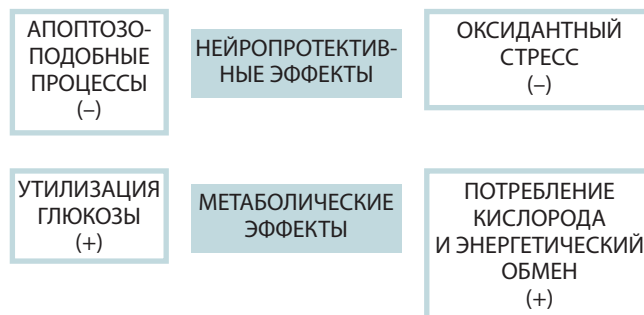


Рис. 2. Плеiotропный нейропротективный и метаболические эффекты актовегина

Прочие эффекты на другие эндогенные нейробиологические процессы, такие как нейротрофика, нейропластичность и нейрогенез, еще предстоит изучить в будущих исследованиях.

8. Заключение

Актовегин состоит из более чем 200 биологических субстанций, которые влияют на многие внутриклеточные процессы и пути метаболизма. Многочисленные исследования позволили раскрыть возможные механизмы, лежащие в основе нейропротективного и метаболического действия препарата; продемонстрирована способность актовегина модулировать активацию NF-κB, и тем самым уменьшать апоптоз, подавлять активность ПАРП и положительно влиять на утилизацию как глюкозы, так и кислорода. Однако влияние актовегина на другие метаболические процессы, потенциально участвующие в нейротрофике, нейропластичности и нейрогенезе, остаются предметом будущих исследований. Тем не менее комплексный состав препарата, имеющего биологическую природу, определяет его плеiotропные нейропротективные и метаболические свойства.

Конфликт интересов

Все авторы получили гонорар от фирм Nyscomed и Takeda за участие в проведении научных клинических исследований, чтение лекций и консультации.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность Martin Elmlinger, Wolfgang Schönhofer и Günter Dallinger из Takeda Pharmaceuticals и Alexander Kroll из Synergy Vision за их научный вклад и помощь в редактировании на этапе подготовки рукописи к печати при поддержке Takeda Pharmaceuticals International GmbH, Цюрих, Швейцария.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Muresanu DF. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drugs – future approaches to treatment of neurological disorders. *Acta Neurochir Suppl* 2010;106:291–4.
2. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* Jan. 2004;1(1):46–70.
3. Maas AI, Roozenbeek B, Manley GT. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics* 2010 Jan;7(1):115–26.
4. Bornstein NM. Stroke: practical guide for physicians. S. Karger AG; 2009.
5. Muresanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci* 2007 Jun 15;257(1–2):38–43.
6. Mochida H, Kikuchi T, Tanaka H, Ikeda A, Fujii Y, Sasamura T, et al. Influence of Actovegin containing infusion solutions on wound healing and function of the intestinal tract in rats. *Pharmacol Ther* 1989;17:789–97.
7. Schonwald D, Sixt B, Machicao F, Marx E, Haedekamp G, Bertsch S. Enhanced proliferation of coronary endothelial cells in response to growth factors is synergized by hemodialysate compounds in vitro. *Res Exp Med (Berl)* 1991;191(4):259–72.
8. Basu SK, Srinivasan MN, Chuttani K, Ghose A. Evaluation of some radioprotectors by the survival study of rats exposed to lethal dose of whole body gamma radiation. *J Radiat Res (Tokyo)* 1985 Dec;26(4):395–403.
9. Hegner N. Wirkung eines deproteinisierten Hämoderivates (Actovegin) im induzierten hypovolämischen Schock unter besonderen Berücksichtigung des Energiestoffwechsels. *Johannes-Gutenberg Universität Mainz: Institut für Anästhesiologie*; 1983.
10. Giarola P. Effects of blood extract on plasma lipids, blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in experimental hypercholesterolemia of rabbits. *Arzneim-Forsch* 1974;24:925–8.
11. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med* 2011 Dec;13(4):266–74.
12. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambelosen E, Ziegler D, Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin- diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011 Oct 21;120(3):132–8.
13. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol* 1991 Jan;146(1):148–55.
14. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr* 2011 Feb; 161(3–4):80–8.
15. Bachmann W, Forster H, Mehnert H. Experimental studies in animals on the effect of a protein-free blood extract on the metabolism of glucose. *Arzneim-Forsch* 1968;18:1023–7.
16. Rao J, Oz G, Seaquist ER. Regulation of cerebral glucose metabolism. *Minerva Endocrinol* 2006 Jun;31(2):149–58.
17. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004 Apr 19;490(1–3):13–24.
18. Grillo CA, Piroli GG, Hendry RM, Reagan LP. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. *Brain Res* 2009 Nov 3;1296:35–45.
19. Kobayashi M, Nikami H, Morimatsu M, Saito M. Expression and localization of insulin-regulatable glucose transporter (GLUT4) in rat brain. *Neurosci Lett* 1996 Aug 2;213(2):103–6.
20. Pardridge WM, Oldendorf WH, Cancilla P, Frank HJ. Blood–brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Ann Intern Med* 1986 Jul;105(1):82–95.
21. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004 Apr 19;490(1–3):71–81.
22. Nitsch R, Hoyer S. Local action of the diabetogenic drug, streptozotocin, on glucose and energy metabolism in rat brain cortex. *Neurosci Lett* 1991 Jul 22;128(2):199–202.
23. Ding A, Nemeth G, Hoyer S. Age influences abnormalities in striatal dopamine metabolism during and after transient forebrain ischemia. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4(3):213–25.
24. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998 Oct;112(5):1199–208.
25. Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. *J Neural Transm Suppl* 2007;72:217–33.
26. Machicao F, Mühlbacher C, Haring H. Inositol phospho-oligosaccharides from a dialysate (Actovegin) obtained from blood mimic the effect of lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. *Akt Endokr Stoffw* 1989;10:111.
27. Kellerer M, Machicao F, Berti L, Sixt B, Mushack J, Seffer E, et al. Inositol phospho-oligosaccharides from rat fibroblasts and adipocytes stimulate 3-O-methylglucose transport. *Biochem J* 1993 Nov 1;295 (Pt 3):699–704.
28. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch* 1965;15(756):757.
29. de Groot H, Brecht M, Machicao F. Evidence for a factor protective against hypoxic liver parenchymal cell injury in a protein-free blood extract. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol Apr* 1990;68(1):125–8.
30. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin). *Arch Gerontol Geriatr* 1989 Sep;9(2):181–92.
31. Murakami K, Shimizu T, Irie K. Formation of the 42-mer amyloid beta radical and the therapeutic role of superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *J Amino Acids* 2011;2011:654207.
32. Zhang XH, Yu HL, Xiao R, Xiang L, Li L, Ma WW, et al. Neurotoxicity of beta-amyloid peptide 31–35 and 25–35 to cultured rat cortical neurons. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2009 Dec;43(12):1081–5.
33. Pike CJ, Walencewicz-Wasserman AJ, Kosmoski J, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Structure-activity analyses of beta-amyloid peptides: contributions of the beta 25–35 region to aggregation and neurotoxicity. *J Neurochem* 1995 Jan;64(1):253–65.
34. Millucci L, Raggiaschi R, Franceschini D, Terstappen G, Santucci A. Rapid aggregation and assembly in aqueous solution of A beta (25–35) peptide. *J Biosci* 2009 Jun;34(2):293–303.
35. Trubetskaya VV, Stepanichev MY, Onufriev MV, Lazareva NA, Markevich VA, Gulyaeva NV. Administration of aggregated beta-amyloid peptide (25–35) induces changes in long-term potentiation in the hippocampus in vivo. *Neurosci Behav Physiol* 2003 Feb;33(2):95–8.
36. Klementiev B, Novikova T, Novitskaya V, Wälmod PS, Dmytriyeva O, Pakkenberg B, et al. A neural cell adhesion molecule-derived peptide reduces neuropathological signs and cognitive impairment induced by Abeta25–35. *Neuroscience* 2007 Mar 2; 145(1):209–24.
37. Kubo T, Nishimura S, Kumagai Y, Kaneko I. In vivo conversion of racemized beta-amyloid ([D-Ser 26]A beta 1–40) to truncated and toxic fragments ([D-Ser 26]

- A beta 25–35/40) and fragment presence in the brains of Alzheimer's patients. *J Neurosci Res* 2002 Nov 1;70(3):474–83.
38. Meffert MK, Chang JM, Wiltgen BJ, Fanselow MS, Baltimore D. NF-kappa B functions in synaptic signaling and behavior. *Nat Neurosci* 2003 Oct;6(10):1072–8.
39. Kaltschmidt B, Kaltschmidt C. NF-kappa B in the nervous system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009 Sep;1(3):a001271.
40. Kaltschmidt B, Uherek M, Wellmann H, Volk B, Kaltschmidt C. Inhibition of NF-kappa B potentiates amyloid beta-mediated neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 Aug 3;96(16):9409–14.
41. Meunier A, Latremoliere A, Dominguez E, Mauborgne A, Philippe S, Hamon M, et al. Lentiviral-mediated targeted NF-kappa B blockade in dorsal spinal cord glia attenuates sciatic nerve injury-induced neuropathic pain in the rat. *Mol Ther* 2007 Apr;15(4):687–97.
42. Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappa B in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 2006 May;13(5):852–60.
43. Tamatani M, Che YH, Matsuzaki H, Ogawa S, Okado H, Miyake S, et al. Tumor necrosis factor induces Bcl-2 and Bcl-x expression through NFkappa B activation in primary hippocampal neurons. *J Biol Chem* 1999 Mar 26;274(13):8531–8.
44. Kenchappa P, Yadav A, Singh G, Nandana S, Banerjee K. Rescue of TNFalpha-inhibited neuronal cells by IGF-1 involves Akt and c-Jun N-terminal kinases. *J Neurosci Res* 2004 May 15;76(4):466–74.
45. Waetzig GH, Rosenstiel P, Arlt A, Till A, Brautigam K, Schafer H, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor-1 induces apoptosis via reverse TNF signaling and autocrine transforming growth factor-beta1. *FASEB J* 2005 Jan;19(1):91–3.
46. Nawashiro H, Tasaki K, Ruetzler CA, Hallenbeck JM. TNF-alpha pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997 May;17(5):483–90.
47. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, et al. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med* 1996 Jul;2(7):788–94.
48. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001 Nov;4(11):1116–22.
49. Barger SW, Horster D, Furukawa K, Goodman Y, Kriegelstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Sep 26;92(20):9328–32.
50. Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, Neumann H, Wekerle H, Baeuerle PA. Constitutive NF-kappa B activity in neurons. *Mol Cell Biol* 1994 Jun;14(6):3981–92.
51. Pieper AA, Verma A, Zhang J, Snyder SH. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol Sci* 1999 Apr;20(4):171–81.
52. Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, Hurn PD, Traystman RJ, Bao J, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med* 1997 Oct;3(10):1089–95.
53. Burkart V, Wang ZQ, Radons J, Heller B, Herceg Z, Stingl L, et al. Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin. *Nat Med* 1999 Mar;5(3):314–9.
54. Pieper AA, Brat DJ, Krug DK, Watkins CC, Gupta A, Blackshaw S, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-deficient mice are protected from streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 Mar 16;96(6):3059–64.
55. Garcia SF, Virag L, Jagtap P, Szabo E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001 Jan;7(1):108–13.
56. Ilnytska O, Lyzogubov VV, Stevens MJ, Drel VR, Mashtalir N, Pacher P, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition alleviates experimental diabetic sensory neuropathy. *Diabetes* 2006 Jun;55(6):1686–94.

Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва

Н.Г. Савицкая¹, Н.А. Супонева¹, А.В. Остафийчук², Д.С. Янкевич¹

¹ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва;

²5-й центральный военный клинический госпиталь ВВС МО РФ, Красногорск

Контакты: Наталия Геннадьевна Савицкая elirom@mail.ru

Представлены результаты ретроспективного клинко-электромиографического (ЭНМГ) анализа 182 пациентов с идиопатической нейропатией лицевого нерва (НЛН). Проведено сравнение наиболее часто исследуемых ЭНМГ-параметров для определения благоприятного и неблагоприятного прогнозов восстановления. Выявлено, что наиболее чувствительным ЭНМГ-параметром в острейшем периоде (до 5 дней) НЛН является определение порога вызывания моторного ответа и исследование мигательного рефлекса; в остром периоде (от 10 до 14 дней) — измерение процентного соотношения падения амплитуды М-ответа пораженной стороны по отношению к здоровой; начиная с 21 дня — наличие неврогенных изменений в мышцах. На основании полученных данных предлагается наиболее оптимальный объем ЭНМГ-исследования при идиопатической НЛН на разных сроках заболевания.

Ключевые слова: идиопатическая нейропатия лицевого нерва, паралич Белла, прогноз восстановления, электромиография, электронейрография, мигательный рефлекс, амплитуда М-ответа

Electroneuromyographic parameters as prognostic criteria in facial nerve palsy outcome

N.G. Savitskaya¹, N.A. Suponeva¹, A.V. Ostafeichuk², D.S. Yankevich¹

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Central Military Hospital № 5, Ministry of Defense of Russian Federation, Krasnogorsk

In the article we present the results of the retrospective clinico-electrophysiological analysis of 182 patients suffering from the idiopathic neuropathy of the facial nerve (Bell's palsy). The comparison of the most common electromyographical (ENMG) predictors of outcomes was made. It was demonstrated that the most sensitive method in the acutest period (less than 5 days) is the level of excitability of the nerve, in the acute period (less than 14 days) — estimation of M-answer amplitude loss, and from the 21st day — the presence of denervation in muscles. The most specific electromyographical approach to estimate the therapy efficiency is an analysis of the M-answer amplitude and latency. In conclusion, neurologists have the possibility to predict the outcome and to control the therapy efficiency in any period of the disease.

The correlation dynamics ENMG sensitivity settings — NLN on different dates can be used to determine the volume of ENMG — the NLN study depending on the timing for the treatment of patients.

Key words: idiopathic peripheral facial nerve palsy, Bell's palsy, predictive criteria, prognostic value, electromyography, electroneurography, blink reflex, compound muscle action potential

Паралич Белла — самая распространенная нейропатия черепных нервов (20–30 случаев на 100 тыс. населения), при этом на долю идиопатической нейропатии лицевого нерва (НЛН) приходится до 50–70 % [1–3]. Примерно у 1/3 больных заболевание осложняется формированием контрактуры мимических мышц с развитием синкинезий и дискинезий, что проявляется грубым дефектом мимики, вызывает физический и психологический дискомфорт и значительно снижает качество жизни пациентов [1, 2, 4, 5].

Электронейромиография (ЭНМГ) является наиболее объективным методом оценки функционального состояния периферического нейромоторного аппарата [3, 6, 7] и широко используется как для подтверждения клинического диагноза и установления уровня

поражения, так и для прогноза течения и исхода заболевания, а также оценки эффективности лечения. Разработкой ЭНМГ-критериев, основанных на применении различных методик, позволяющих решить вышеуказанные задачи при НЛН, занимаются многие нейрофизиологические лаборатории в мире, однако результаты этих исследований весьма противоречивы [8–12].

Цель исследования — определение возможности использования отдельных ЭНМГ-показателей в прогнозе восстановления функций мышц лица с учетом сроков обращения на основе ретроспективного анализа нейрофизиологических изменений, выявленных по результатам проспективного 2-годичного клинко-электромиографического обследования пациентов с идиопатической НЛН.

Материалы и методы

Было обследовано 182 пациента с идиопатической НЛН (рис. 1), из них 90 (49 %) мужчин в возрасте от 16 до 74 лет (средний возраст 46 ± 9 лет) и 92 (51 %) женщины в возрасте от 19 до 82 лет (средний возраст 52 ± 8 лет). Соответственно срокам обращения пациенты распределялись следующим образом: до 5 дней – 102 больных, 6–14 дней – 51, 15–21 день – 18 и позже 21 дня – 11 пациентов.



Рис. 1. Распределение пациентов с идиопатической НЛН по возрасту

Степень тяжести пареза мимической мускулатуры оценивалась по шкале Rosler [13]: 0 – парез отсутствует (норма); I – легкий парез, асимметрия лица в покое отсутствует; II – умеренный парез, зажмуривание глаза возможно, однако в покое отчетливо выявляется асимметрия лица; III – тяжелый парез, неполное зажмуривание глаза, едва заметные движения и низкий мышечный тонус; IV – паралич мимической мускулатуры.

Всем больным проводилось динамическое ЭНМГ-исследование: в момент обращения и далее на 14-й день, через 1 мес, через 3 мес и через 1 год при наличии остаточного дефекта. Нейрофизиологическое исследование выполнялось на электромиографе Viking IV (Nikolet Biomedical, США). Состояние двигательных аксонов лицевого нерва оценивалось стандартными методами стимуляционной ЭНМГ с отведением суммарных моторных потенциалов (М-ответов) на кожными электродами [7].

При исследовании лицевого нерва по стандартной методике с отведением с круговой мышцы глаза *m. orbicularis oculi* и круговой мышцы рта *m. orbicularis oris* с обеих сторон определялись: порог вызывания М-ответа – сила тока, необходимая для получения ответа > 50 мкВ; латентность и амплитуда негативной фазы М-ответа.

Также проводился общепринятый визуальный тест оценки возбудимости нерва: у пациента в расслаблен-

ном состоянии оценивали появление сокращения мышц лица в ответ на пошаговую электрическую стимуляцию соответствующей ветви лицевого нерва. Результаты обязательно сопоставлялись с данными, полученными с другой стороны. Учитывалась разница в силе тока не менее 2,0 мА.

В первые 3 нед от развития пареза также проводилась оценка обратимости нарушенной возбудимости (ОНВ), при которой определялась степень прироста амплитуды М-ответа (или его отсутствие) при разной длительности стимула: 0,1; 0,2 и 0,5 мс. Реакция оценивалась как отрицательная при отсутствии нарастания амплитуды и как положительная при нарастании амплитуды М-ответа более чем на 5 % от исходной. У пациентов оценивалась каждая исследуемая веточка лицевого нерва отдельно, в целом по группе высчитывался процент отрицательных тестов от общего числа исследуемых нервов.

Для каждой исследуемой мышцы рассчитывался ЭНМГ-коэффициент (ЭНМГкф) по отношению амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой в процентах (%) [5]. Данный коэффициент отражает степень тяжести поражения нерва [14]: ЭНМГкф > 50 % – I степень, 30–50 % – II степень, < 30 % – III степень тяжести.

Исследование мигательного рефлекса (МР) проводилось по стандартной методике с оценкой латентности, амплитуды и длительности раннего и позднего компонентов с 2 сторон [3].

Для выявления спонтанной активности мышечных волокон, свидетельствующей о наличии денервации в результате вовлечения аксонального стержня, проводилась игольчатая ЭМГ круговой мышцы глаза и круговой мышцы рта по общепринятой методике концентрическими электродами длиной 25 мм с отводящей поверхностью $0,46$ мм² [6, 7]. Выраженность спонтанной активности (СА) оценивалась в баллах от +1 (минимально) до +4 (максимально) [3, 7]. Оценка потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) проводилась с использованием программы количественного анализа MultiMUP с последующим определением отклонения полученных результатов от возрастных нормативных показателей [7].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007, Unistat (Statsoft, USA). Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию процентных соотношений, критерию Стьюдента, точному критерию Фишера и критерию Манна–Уитни.

Результаты

В зависимости от уровня поражения лицевого нерва клиническая картина у пациентов несколько различалась, но всегда проявлялась нарушением произвольных мимических движений в гомолатеральной половине лица, выпадением или снижением надбров-

ного, конъюнктивального и подбородочного рефлексов. В клинической картине заболевания у 9 (5 %) пациентов наблюдались нарушение вкуса на передних 2/3 языка, сухость глаза, у 36 (20 %) – нарушение вкуса и слезотечение, у 136 (75 %) – поражение нерва в нижнем отделе фаллопиевого канала вблизи шило-сосцевидного отверстия.

Клиническая и ЭНМГ-оценка степени тяжести поражения ветвей лицевого нерва на момент обращения пациентов с НЛН показала, что большинство пациентов независимо от сроков обращения имели III степень пареза мимической мускулатуры по шкале Rosler и II степень по данным ЭНМГ (рис. 2).

При раннем обращении (до 5 дней от начала заболевания, $n=102$) по клиническим и ЭНМГ-данным степень тяжести поражения ветвей лицевого нерва у больных различалась. Так, например, снижению амплитуды М-ответа до 0,4 мВ могла соответствовать разная степень тяжести по шкале Rosler: II степень – у 14, III степень – у 17 и даже IV степень – у 11 пациентов. Наблюдаемая клиничко-нейрофизиологическая диссоциация, вероятнее всего, связана с запаздыванием развития нейрофизиологических изменений в этот период.

Оценка порога возбудимости в этот период выявила его нарушение у 82,5 % пациентов. У пациентов, имеющих нарушение порога возбудимости в 100 % случаев также обнаружено изменение теста на обратимость нарушенной возбудимости: у всех больных при увеличении длительности стимула амплитуда М-ответа не нарастала (табл. 1), т. е. тест был отрицательным.

МР-исследование при сроках обращения до 5 дней выявило, что более чем в половине случаев ($n = 46$ (58 %) из 79 обследованных) ранний (R1) и поздний (R2) компоненты рефлекса на стороне пареза отсутствовали. У остальных больных ($n = 33$) регистрируемый МР имел статистически значимое увеличение латентности R1 и R2 при снижении их амплитуды на стороне па-

Таблица 1. Результаты оценки порога вызывания М-ответа и теста на обратимость нарушенной возбудимости у 182 пациентов с НЛН (до 5 сут от начала заболевания)

Величина порога вызывания М-ответа, мА	Число больных	Тест на ОНВ, % отрицательных ответов
0–10	12	1
10–15	42	10
15–20	69	85
20–25	59	76

Примечание. Цветом выделены значения, укладывающиеся в границы нормы.

реза по сравнению с контралатеральной стороной и группой контроля (табл. 2, 3).

У пациентов, обратившихся в сроки 6–14 дней от начала болезни ($n = 51$), соответствие между клинической и ЭНМГ-степенями тяжести наблюдалось значительно чаще по сравнению с остальными обследованными. В этот период чаще всего изменения касались амплитуды М-ответа – 88 % больных, а значения ЭНМГкф изменялись в 83,5 % случаев. При этом дистальная латентность М-ответа отклонялась от нормы только у 22 % пациентов, а тест на ОНВ был отрицательным у 53 % пациентов. МР-параметры в этот период были схожи с теми, которые наблюдались при сроках обращения до 5 дней: у 27 (51%) пациентов выявлялось выпадение R1- и R2-компонентов, а у 24 (49 %) пациентов отмечали увеличение латентности и уменьшение амплитуды R1 и R2 на стороне пареза.

При игольчатой ЭМГ на данных сроках болезни в подавляющем большинстве случаев (78 %) выявлено изменение ПДЕ относительно нормы в исследованных мимических мышцах: средняя длительность увеличивалась на 15–37 %, а средняя амплитуда увеличивалась до 760 ± 105 мкВ. У 16 пациентов в покое регистриро-

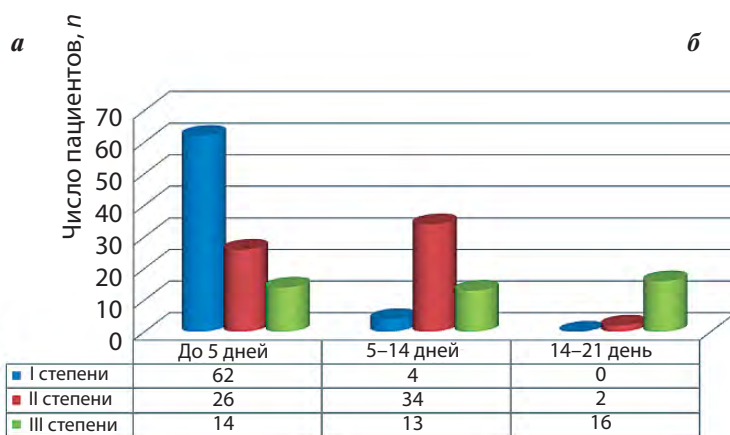
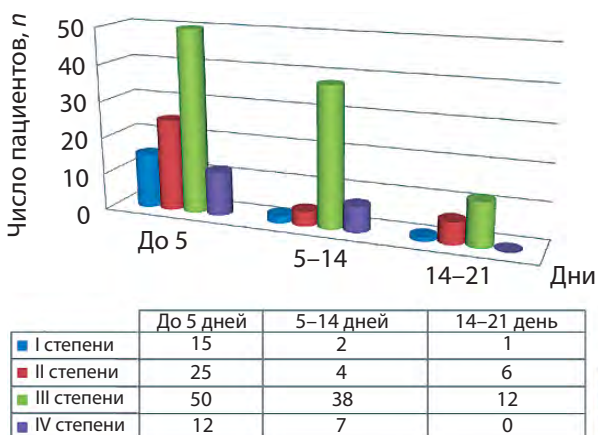


Рис. 2. Распределение пациентов с НЛН по степени тяжести поражения лицевого нерва в разные сроки от начала заболевания по клиническим (по Rosler) (а) и по ЭНМГ-данным (б)

Таблица 2. Параметры раннего (R1) компонента МР (латенция, амплитуда, длительность) на стороне пареза, контралатеральной стороне и в группе контроля у пациентов с НЛН в раннем периоде заболевания (до 5 дней)

МР, R1-компонент	Больные (сторона пареза), n = 33	Больные (контралатеральная сторона), n = 33	Контрольная группа, n = 20
Латенция, мс	14,6 (10,8–16,1)*	11,0 (9,6–10,4)	10,5 (9,2–11,9)**
Амплитуда, мВ	0,3 (0,14–0,62)*	0,59 (0,44–1,35)	0,69 (0,47–1,16)**
Длительность, мс	5,5 (5,0–8,6)*	8,2 (6,2–9,2)	9,2 (8,1–9,7) **

Примечание. Здесь и в табл. 3: * достоверные различия показателей на стороне пареза с контралатеральной стороной, $p < 0,05$; ** достоверные различия показателей на стороне пареза с группой контроля, $p < 0,05$.

Таблица 3. Параметры позднего (R2) компонента МР (латенция, амплитуда, длительность) на стороне пареза, контралатеральной стороне и в группе контроля у пациентов с НЛН в раннем периоде заболевания (до 5 дней)

МР, R2-компонент	Больные (сторона пареза), n = 33	Больные (контралатеральная сторона), n = 33	Контрольная группа, n = 20
Латенция, мс	34,4 (30,83 –9,1)*	28,3 (26,6 –34,4)	30,5 (29,2–33,0) **
Амплитуда, мВ	0,27 (0,11–0,29)*	0,94 (0,49–1,58)	0,69 (0,47–1,60)**
Длительность, мс	45,5 (35,2 –58,0)	42,2 (33,2–49,8)	43,2 (36,4–47,7)

валились потенциалы фибрилляций (ПФ) малой степени выраженности (табл. 4).

В период обращения после 21 дня от начала болезни ($n = 29$) у 12 (38 %) пациентов регистрировалась СА в виде ПФ и положительных острых волн (ПОВ). Амплитуда М-ответа в эти сроки была изменена у всех пациентов и составляла менее 50 % от амплитуды

М-ответа контралатеральной стороны. Латентность М-ответа у подавляющего числа пациентов ($n = 24$) не отличалась по значению от контралатеральной стороны.

Для выявления наиболее значимых для прогноза восстановления ЭНМГ-параметров все пациенты с НЛН спустя 1 год от начала заболевания были вновь

Таблица 4. Спектр ЭНМГ-параметров пациентов с НЛН (данные на 21-й день от начала заболевания)

ЭНМГ-параметры	Число больных с измененными показателями, n (%), Se	Ме (минимум–максимум)	Норма	ПДР, сутки заболевания
Стимуляционная ЭМГ				
Дистальная латентность М-ответа, мс	40 (22)	5,4 (4,3–6,5)	4,2 (в. г.)	3
Амплитуда М-ответа, мВ	160 (87,9) – 0,87*	0,6 (0,05–1,3)	1,0 (н. г.)	6
ЭНМГкф ≤ 50 %	152 (83,5) – 0,83*	71 (23–97)	≤ 20	
Порог М-ответа, мА	150 (82,4) – 0,82*	42,8 (20,6–90,1)	≤ 30	2
ОНВ	96 (52,7)	–	Нет	
Игольчатая ЭМГ				
Наличие СА, степень выраженности	91 (50)	Нет	Нет	12
«Неврогенные» ПДЕ	147 (80,7) – 0,8*	Нет	До 10 %	15

Примечание. Здесь и в табл. 5: ПДР – первый день регистрации измененного показателя; в. г. – верхняя граница; н. г. – нижняя граница. * ЭНМГ-параметры, обладающие высокой чувствительностью.

Таблица 5. Значения и сроки появления ЭНМГ-изменений в остром периоде у пациентов с НЛН, выздоровевших полностью (1-я группа, n = 129) и с наличием остаточного дефекта (2-я группа, n=53)

ЭНМГ-параметры	Среднее значение (мин. – макс.)		Норма	ПДР, сут	
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа
<i>Стимуляционная ЭМГ</i>					
Дистальная латентность М-ответа, мс	4,2 (2,1–5,5)	4,5(2,2–5,9)			
Амплитуда М-ответа, мВ	0,6 (0,4–1,3)	0,5 (0,05–1,1)	1,0 (н. г.)	6	3
ЭНМГкф, %	42 (33–67)	14 (2–29)*	≤ 20	7	4
Порог вызывания М-ответа, мА	14,8 (8,6–27,0)	19,6 (16,2–28,0)*	≤ 15	2	2
Отрицательный тест на ОНВ (% больных)	10	100*		3	3
<i>Игольчатая ЭМГ</i>					
Наличие СА, степень выраженности	1,2 (0–1,8)	3,1 (1,9–3,4)*	Нет	12	22*
«Неврогенные» ПДЕ	Есть	Есть	Нет	11	14

* $p < 0,005$.

обследованы и разделены на 2 группы: 1-я – клинически полностью выздоровевшие ($n = 129$; 70,8 %) и 2-я – с неполным восстановлением функций мимических мышц ($n = 53$; 29,1 %). Изменения абсолютных значений ЭМГ-параметров на ранних сроках обращения, сроки появления и частота встречаемости изменений по группам представлены в табл. 5. Выявлено статистически достоверное различие между 1-й и 2-й группами по порогу вызывания М-ответа, числу больных с отрицательным тестом на ОНВ и значениям ЭНМГкф. Частота встречаемости СА в группах с разным исходом НЛН также существенно различалась: у пациентов 1-й группы регистрировались в 41,5 % ПФ и по выраженности соответствовали +1 баллу, в то время как во 2-й группе денервационные изменения были более выраженными (+2 балла и выше), однако регистрировалась только у 9,3 % больных. Кроме того, отличительной особенностью пациентов 2-й группы было появление в мышцах лица не только ПФ, но и ПОВ. Как в 1-й, так и во 2-й группе форма ПДЕ была изменена по нейрогенному типу.

Обсуждение

В нашем исследовании возраст большинства заболевших колебался в пределах 36–55 лет. Это совпадает с данными литературы, согласно которым НЛН чаще всего наблюдается у лиц трудоспособного возраста, что подтверждает социальную значимость этой патологии [8–10].

Результаты проведенного исследования выявили ряд особенностей нейрофизиологической картины НЛН. Так, были подтверждены данные литературы,

указывающие на диссоциацию результатов ЭНМГ-исследования и степень тяжести клинических изменений мышц, иннервируемых лицевым нервом на ранних сроках болезни [2, 4, 10, 11]. Данный факт подчеркивает то обстоятельство, что в первые 5 дней от начала заболевания ЭНМГ-изменения запаздывают относительно наблюдаемых симптомов и не дают полного представления о тяжести и характере поражения лицевого нерва. При отсутствии достаточного опыта оценки нейрофизиологических изменений в ряде случаев этот факт может ввести в заблуждение лечащего врача относительно объективной тяжести НЛН. Феномен клинико-нейрофизиологической диссоциации не является специфическим для НЛН и описан при других острых поражениях периферических нервов (например, при травматических поражениях нервов, острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии).

Отсутствие раннего и позднего компонентов МР, выявленное нами у более чем половины пациентов с НЛН на ранних сроках обращения, может свидетельствовать о нарушении проведения по тригемино-фациальной дуге, которая включает в себя афференты первой ветви тройничного нерва, эфференты лицевого нерва, ядра этих черепных нервов, а также нейроны ретикулярной формации мозгового ствола. Анализ прогностической значимости оценки МР на ранних сроках обращения (до 5 дней) показал, что возможность регистрации R1- и R2-компонентов независимо от степени изменения их параметров, как правило, свидетельствует о хорошем прогнозе исхода НЛН.

Нарушение возбудимости нерва на ранних сроках обращения при НЛН находит свое отражение в регистрации М-ответов с низкими амплитудами в ответ на предъявление электрического стимула стандартной длительности (0,1–0,2 мс).

Таким образом, анализ показал необходимость дифференцированного использования ЭНМГ-исследований лицевого нерва на ранних и поздних сроках обращения при НЛН. В ряде случаев для получения достоверных М-ответов рекомендуется использовать электрический стимул увеличенной длительности.

Оценку степени тяжести поражения лицевого нерва с использованием ЭНМГкф рекомендуется проводить на сроках не ранее 10 дня от начала болезни (см. рис. 2). В нашем исследовании также было показано, что при падении амплитуды М-ответа на пораженной стороне более чем на 70 % относительно противоположной стороны (т. е. при значении ЭНМГкф < 30 %), прогноз исхода НЛН является неблагоприятным. В этих случаях у пациентов чаще всего восстановление будет неполным, с формированием стойкого неврологического дефекта [4, 5, 11, 15].

Проведенный анализ показал, что в сроки 10–14 дней от начала заболевания отмечается изменение максимального числа анализируемых ЭНМГ-параметров. Иначе говоря, именно в этот период можно наиболее комплексно оценить как тяжесть поражения лицевого нерва, так и потенциальные возможности восстановления. Это полностью совпадает с рекомендациями оценки функционального состояния лицевого нерва при НЛН на 10–15-й день заболевания [4, 10, 12, 15].

Игольчатая ЭМГ в комплексной оценке поражения лицевого нерва в России до сих пор применяется недостаточно широко. В нашей работе показано, что оценка спонтанной активности при НЛН обладает более высокой информативностью для оценки тяжести поражения и прогноза относительно изменений параметров ПДЕ.

Анализ результатов игольчатой ЭМГ продемонстрировал, что первые признаки перестройки типологии ПДЕ, отражающие процесс реиннервации в мимических мышцах, были выявлены уже на 8-й день НЛН. Спонтанная активность была зарегистрирована у каждого 2-го больного и по выраженности различалась на разных сроках заболевания. При анализе прогностического значения СА выявлено, что появление денервационных изменений в виде ПФ на ранних

сроках болезни никак не отражается на исходе заболевания, в то время как присутствие СА в виде ПФ и ПОВ и по выраженности достигающей +2 баллов и более на сроках после 21 дня от начала НЛН является плохим прогностическим признаком.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало следующее.

- Объективная оценка прогноза исхода НЛН возможна только при комплексном нейрофизиологическом исследовании с проведением как стимуляционной, так и игольчатой ЭМГ, с учетом временного интервала относительно начала заболевания. Комплексное ЭНМГ-исследование обладает наибольшей информативностью на 10–14-е сутки от начала НЛН.

- На ранних сроках развития НЛН наибольшей информативностью обладает исследование МР. Анализ прогностической значимости МР на ранних сроках обращения (до 5 дней) показал, что возможность регистрации R1- и R2-компонентов независимо от степени изменения их параметров, как правило, свидетельствует о хорошем прогнозе исхода НЛН. С 10-го по 14-й день заболевания наиболее информативен ЭНМГкф. При ЭНМГкф < 30 % прогноз неблагоприятный (восстановление утраченных функций неполное). На сроках после 21 дня от начала НЛН присутствие денервационной активности в виде ПФ и ПОВ, которая по выраженности достигает +2 и более баллов, является плохим прогностическим признаком.

Таким образом, чтобы наиболее адекватно ответить на вопрос клинициста и самого пациента о прогнозе течения и исхода НЛН необходимо проведение дифференцированного ЭНМГ-исследования лицевого нерва с использованием различных методик в разные сроки заболевания (табл. 6).

Таблица 6. Рекомендации по выбору объема ЭНМГ-исследования с учетом максимальной информативности показателей в разные сроки развития НЛН

Сроки ЭНМГ-исследования (дни заболевания)	Наиболее прогностически информативные ЭНМГ-параметры
До 5-го	Определение порога вызывания М-ответа, МР
С 10-го по 14-й	ЭНМГкф
С 21-го	Выявление спонтанной активности (игольчатая ЭМГ мышц лица)

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Переседова А.В. Лицевая невралгия. Рос стоматол журн 2001;1:21–5.
2. Aoyagi M. Accuracy of the prognostic diagnosis in acute peripheral facial palsy. Nip Jibiin Gak Kaiho 2005;108:1–7.
3. Kimura J. Electrodiagnosis of cranial nerve. Acta Neurol Taiwan 2006;15:2–12.
4. Hill M.D., Midroni G., Goldstein W.C. et al. The spectrum of Electrophysiological Abnormalities in Bell's palsy. Can J Neurol Sci 2001;28:130–3.
5. Hsieh R., Wu C., Wang L., Lee W. Correlates of degree of nerve involvement in early Bell's palsy. BMC Neurology 2009; 9:22–8.
6. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая миография. М.: МБН, Медика, 2010; с. 9–21.
7. Ludin H.P. Electromyography in practice. Stuttgart, 1980; p. 174.
8. Грибова Н.П., Галицкая О.С. Клинико-электромиографические характеристики невралгии лицевого нерва у детей. Журн неврол и психиатр 2009;109 (11):16–9.
9. Карпович Е.И., Густов А.В. Нейрофизиологические критерии оценки и прогнозирования тяжести течения невралгии лицевого нерва у детей. Журн неврол и психиатр 2001;11:34–8.
10. Grosheva M., Wittekindt C., Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. Laryngoscope 2008;118(3): 394–7.
11. Ozgur A., Semai B., Hidir U.U. et al. Which electrophysiological measure is appropriate in predicting prognosis of facial paralysis? Clin Neurol Neurosurg 2010; 112:844–8.
12. Psillas G., Constantinidis J., Printza A., Vital V. Estimating the prognosis of peripheral facial paralysis: is the minimal nerve excitability test still up to date? HNO 2007;55:625–9.
13. Rosler K.M., Magistris M.R., Glocker F.X. et al. Electrophysiological characteristics of lesions in facial palsies of different etiologies. A study using electrical and magnetic stimulation techniques. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995;97:355–68.
14. Seddon H.J. Three types of nerve injury. Brain 1943;66:237–43.
15. Kasse K.A., Cruz O.L., Leonhardt F.D. et al. The value of prognostic clinical data in Bell's palsy. Rev Bras Otorrinolaringol 2005;4:454–8.

Роль периферического нейромоторного аппарата в формировании тяжелых двигательных нарушений у пациентов с детским церебральным параличом

А.Л. Куренков¹, А.Р. Артеменко²

¹ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Алексей Львович Куренков alkurenkov@gmail.com

Двигательный стереотип у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) определяется выраженностью спастичности и центральных парезов мышц, нарушениями механизмов межмышечного взаимодействия, а также наличием содружественных реакций и патологических синкинезий. Имеются наблюдения сочетания при ДЦП поражения надсегментарных и сегментарных структур. Предпринята попытка выявления поражения периферического нейромоторного аппарата и вклада обнаруженных нарушений в клиническую картину ДЦП в поздней резидуальной стадии. При ДЦП в форме спастической диплегии с прогрессирующими деформациями суставов нижних конечностей в 12,3 % обнаруживается поражение центральной нервной системы на центральном и сегментарном уровнях. Игольчатая электромиография — наиболее чувствительный метод выявления поражения на сегментарном уровне: регистрируются потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) увеличенной длительности и амплитуды, уменьшение числа рекрутируемых ПДЕ. При турн-амплитудном анализе облачная диаграмма смещается влево и вверх, уменьшается отношение числа турнов к средней амплитуде турнов. Резидуальный характер изменений подтверждается отсутствием признаков текущего денервационного процесса. Обсуждаются вклад миелодисплазии и транснейрональной дегенерации спинальных мотонейронов пояснично-крестцового утолщения спинного мозга в клинику рассматриваемой формы ДЦП и тактика реабилитационных и ортопедо-хирургических мероприятий.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, игольчатая электромиография, стимуляционная электромиография, турн-амплитудный анализ, α -мотонейроны, денервация, деформации стоп, нервно-мышечные расстройства, клиническая нейрофизиология, супрасегментарные структуры

Role of the peripheral neuromuscular disturbances in the development of severe movement disorders in patients with cerebral palsy

A.L. Kurenkov¹, A.R. Artemenko²

¹Scientific Center for Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The motor stereotype in patients with cerebral palsy (CP) is determined by the magnitude of spasticity and central paresis of muscles, the impaired mechanisms of intermuscular interaction, and the presence of consensual reactions and pathologic synkineses. There are cases of a concomitance of the suprasegmental and segmental structures damages in CP. An attempt has been made to identify and estimate the contribution of the peripheral neuromuscular system lesion in CP patients in its late residual stage. Central nervous system lesion at the central and segmental levels were detected in 12.3% of cases in CP with spastic diplegia with progressive deformities of the lower extremities joints. Needle EMG is the most sensitive technique to detect a lesion at the segmental level: increased duration and higher amplitude motor unit potentials (MUPs) and fewer recruited MUPs were registered. A turn-amplitude analysis has indicated the shift of cloudy diagram to the left and upwards and the decreased ratio of the number of turns to their mean amplitude. The residual pattern of revealed changes is confirmed by the absence of signs of a current denervation process. The contribution of possible myelodysplasia and transneuronal degeneration of spinal motor neurons at the lumbosacral level to the clinical picture of the CP and orthopedic surgery and rehabilitation tactics are discussed.

Key words: cerebral palsy, spasticity, needle electromyography, stimulation electromyography, turn-amplitude analysis, α -motor neurons, denervation, foot deformity, neuromuscular disorders, clinical neurophysiology, suprasegmental structures

Двигательные нарушения являются «ядром» клинических проявлений при детском церебральном параличе (ДЦП). Помимо спастичности и центральных парезов мышц [1] также нарушаются механизмы

межмышечного взаимодействия, наблюдаются выраженные тонические содружественные реакции и патологические синкинезии [2]. Механизмы развития двигательных нарушений, их распространенность

и тяжесть зависят от формы ДЦП [3, 4]. Обычно к возрасту 2–3 лет у больного закрепляется стойкий патологический двигательный стереотип, а при спастических формах ДЦП к 7–10 годам жизни формируются деформации разных суставов, включая эквинусные деформации стоп, часто требующие ортопедохирургической коррекции [5]. Предложенные хирургические подходы коррекции эквинусной и эквино-варусной деформации стопы позволяют уменьшить дефект [6, 7]. Наблюдение за оперированными детьми показало, что в ряде случаев развиваются рецидивы эквино-варуса, причем иногда с формированием даже более тяжелых деформаций. Возникает вопрос: усугубление рецидивирующей деформации стоп связано только с тяжестью спастичности и нарушением межмышечных взаимодействий определенных групп мышц или в патогенезе участвуют и другие механизмы? В литературе имеются лишь отдельные указания на возможность сочетания при ДЦП поражения надсегментарных (верхних мотонейронов или их аксонов) и сегментарных структур (нижних мотонейронов) [8–13].

Цель исследования — комплексная клиническая и электромиографическая оценка двигательных нарушений у больных ДЦП с поздней резидуальной стадией для выявления вовлечения в патологический процесс структур периферического нейромоторного аппарата, а также выяснения роли этих изменений в прогнозе течения заболевания и определении тактики восстановительного лечения.

Материалы и методы

Обследовано 89 пациентов со спастическими формами ДЦП (43 с эквино-варусными деформациями стоп и 46 с эквино-плоско-вальгусными стопами) в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст — 8,9 года. Степень выраженности двигательных нарушений была разной, но преобладали дети с тяжелой спастической диплегией на этапе планирования ортопедохирургического лечения.

В статусе больных с ДЦП особое внимание обращалось на нарушения тонуса мышц нижних конечностей, выраженность сухожильных и периостальных рефлексов и их асимметрию, нарушения движений пальцев стоп, изменение мышечной силы в разных мышцах ног, возможность самостоятельной ходьбы, наличие и степень трофических изменений кожи голени и стоп, наличие нарушений мочеиспускания и дефекации.

Нейрофизиологическая часть исследования выполнена на электромиографе «Keypoint» (ALPINE Biomed, Дания). Стандартными накожными электродами при фильтрах усиления 2 Гц — 5 кГц анализировалась интерференционная электромиография (ЭМГ) с разных мышц (прямой и двуглавой мышцы бедра, полуперепончатой, передней большеберцовой, икроножной мышц, короткого разгибателя пальцев и мыш-

цы, отводящей большой палец стопы); игольчатыми электродами с площадью отведения 0,46 мм² при фильтрах усилителя 2 Гц — 10 кГц регистрировали и анализировали параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ).

Во всех случаях рассчитывался коэффициент реципрокности как отношение биоэлектрической активности медиальной головки икроножной мышцы к биоэлектрической активности передней большеберцовой мышцы при произвольном тыльном сгибании стопы.

Тиббиальную синкинезию Штрюмпеля исследовали в положении пациента лежа на животе с регистрацией биоэлектрической активности передней большеберцовой и полуперепончатой мышц при сгибании ноги в коленном суставе.

Также рассчитывался коэффициент синергической активности как отношение амплитуды интерференционной ЭМГ передней большеберцовой мышцы, которая регистрировалась при тестировании тиббиальной синкинезии, к амплитуде суммарной ЭМГ этой же мышцы при выполнении максимального произвольного мышечного сокращения.

Оценка параметров ПДЕ проводилась по стандартной методике [14, 15], полученные результаты средней длительности сопоставлялись с общепринятыми нормами для выбранной мышцы в зависимости от возраста [16]. Турн-амплитудный анализ проводился по методу, предложенному E. Stalberg и соавт. [17]. Мышечное усилие варьировало от минимального до максимального. Сигналы записывались с 4–8 разных точек мышцы при однократном проколе кожи. Анализировались число турнов — число изменений направлений кривой с амплитудой кривой не менее 100 мкВ за 1 с записи ЭМГ, средняя амплитуда между турнами, а также отношение числа турнов к средней амплитуде турнов. Результаты представлялись в виде диаграммы зависимости числа турнов (по оси абсцисс) от средней амплитуды (по оси ординат).

При стимуляционном исследовании 2 нервов (большеберцового и малоберцового) оценивали скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам, амплитуду и форму М-ответов по стандартной методике [18].

ЭМГ-исследование Т-рефлексов проводилось при тестировании коленного и ахиллового рефлексов; оценивалась максимальная амплитуда и асимметрия рефлексов.

Для более полной и детальной оценки надсегментарных (верхнего мотонейрона) и сегментарных (α -мотонейронов спинного мозга и периферических нервов) уровней поражения анализировали параметры Н-рефлекса и F-волны [19].

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью традиционных методов параметрической статистики с использованием Т-критерия Стьюдента на базе пакета программ SPSS 14,0

for Windows и метода дисперсионного анализа на базе пакета программ Statistika 6.0 for Windows.

Результаты

Большинство детей со спастической диплегией развивались с задержкой психомоторного развития: 78 (87,6 %) пациентов позднее стали держать голову, переворачиваться со спины на живот и обратно, сидеть. Эти дети позже других овладевали самостоятельным стоянием и ходьбой, а некоторые из них (12,5 % случаев) даже в 5–7-летнем возрасте ходили только с поддержкой. Однако с возрастом 48 (53,9 %) больных сравнялись со здоровыми в психическом развитии сверстниками.

В неврологическом статусе у 50 (56,1 %) детей с ДЦП в форме спастической диплегии имелись симптомы поражения черепных нервов, чаще всего обусловленных нарушением кортико-нуклеарных путей. В 2 случаях имелось поражение стволовых образований головного мозга. У 20 (22,4 %) больных был отмечен псевдобульбарный синдром с формированием спастико-паретической дизартрии, 8 (9,0 %) пациентов имели подтвержденные при сурдологическом тестировании нарушения слуха.

У всех обследованных пациентов спастическая диплегия проявлялась в виде тетрапареза с преимущественным поражением нижних конечностей. У 46 (51,7 %) детей имелись патологические сгибательные установки и контрактуры в коленных и тазобедренных суставах, приводящие к позе «тройного сгибания», которые были обусловлены длительным воздействием нередуцированного лабиринтного тонического рефлекса

(ЛТР). Преимущественное влияние симметричного шейного тонического рефлекса (СШТР), отмеченное у 15 (16,8 %) больных, приводило к формированию «позы балерины». Смешанное влияние ЛТР и СШТР было у 28 (31,4 %) пациентов. Функциональные возможности рук страдали в разной степени: от легких нарушений мелкой моторики до грубых пронаторно-сгибательных установок в руках с резким ограничением произвольных движений.

Мышечный тонус у большинства больных спастической диплегией был повышен по спастическому типу, у части пациентов с гиперкинезами отмечалась мышечная дистония на фоне повышенного тонуса. Гиперкинетический синдром чаще был отмечен у детей, родившихся в срок, но имевших в анамнезе длительную асфиксию или подвергшихся реанимационным мероприятиям. Атактический синдром проявлялся нарушением координации в конечностях и туловище. Вегетативные изменения были представлены нарушениями трофики нижних конечностей, мраморным рисунком кожи, локальным гипергидрозом, особенно ладоней и стоп. Большинство пациентов ($n = 48$; 53,9 %) передвигались самостоятельно, часть больных ($n = 31$; 34,8 %) нуждались при ходьбе в помощи сопровождающего лица или использовали разные приспособления (костыли, трости и проч.).

Общая тяжесть состояния больных ДЦП определялась не только нервно-психическими нарушениями, но и ортопедической патологией. Среди детей со спастической диплегией 43 (48,3 %) имели эквино-варусные установки и деформации стоп, а 46 (51,7 %) – эквино-плоско-вальгусные (рис. 1).



Рис. 1. Примеры эквинусных (а), эквино-варусных (б) и эквино-плоско-вальгусных (в) установок и деформаций стоп у пациентов со спастической диплегией

Таблица 1. Встречаемость основных симптомов у больных ДЦП в форме спастической диплегии ($n = 89$)

№	Симптом	Число больных (%)
1	Поражение черепных нервов	50 (56,1)
2	Псевдобульбарный синдром	20 (22,4)
3	Дизартрия	47 (52,8)
4	ЛТР	46 (51,7)
5	СШТР	15 (16,8)
6	Асимметричный шейный тонический рефлекс	34 (38,2)
7	Снижение силы отдельных мышц ног (> 3 баллов)	49 (55,1)
8	Повышение мышечного тонуса (яркий синдром «складного ножа»)	54 (60,6)
9	Координаторные расстройства	43 (48,3)
10	Патологические кистевые и стопные знаки	79 (88,7)
11	Патологические синергии (тибиальная синкинезия и глобальная сгибательная синергия)	46 (51,7)
12	Rectus-синдром*	10 (11,2)
13	Hamstring-синдром**	42 (47,2)
14	Тибиальный синдром	9 (10,1)
15	Удовлетворительная самостоятельная ходьба	48 (53,9)
16	Ходьба с дополнительной опорой	31 (34,8)
17	Передвижение в коляске	10 (11,2)
18	Эквино-варусная деформация стоп	43(48,3)
19	Эквино-плоско-вальгусная деформация стоп	46 (51,7)
20	Обучение по общей школьной программе	48 (53,8)

* При rectus-синдроме повышен тонус прямой мышцы бедра (*m. rectus femoris*); ** при Hamstring-синдроме повышен тонус задней группы двуставных мышц бедра, главным образом полусухожильной (*m. semitendinosus*), полуперепончатой (*m. semitendinosus*) и нежной (*m. gracilis*) мышц.

Перечень основных симптомов в рассматриваемой группе пациентов с ДЦП представлен в табл. 1.

При проведении ЭМГ-исследования у больных ДЦП были выявлены следующие признаки надсегментарных нарушений:

- тоническая активности мышц в покое, со средней амплитудой 10–18 мкВ для мышц верхних конечностей и 25–38 мкВ для мышц нижних конечностей; в покое биоэлектрическая активность в мышцах рук регистрировалась у 52 (58,4 %) больных, а в ногах – практически у всех детей (в 95 % случаев);

- патологические синкинезии при произвольных движениях – сгибательно-пронационная синергия в мышцах рук, аддукторная, глобальная сгибательная и тибиальная синкинезии в мышцах ног;

- коэффициент синергической активности при регистрации тибиальной синкинезии составил $1,85 \pm$ зеркальные движения, которые наиболее ярко были выражены в руках; 0,52 (в норме не определяется) свидетельствовал не только о снижении произвольной мышечной активности, но и о преимущественной акцентуации патологических синкинезий при спастической диплегии;

- феномен ко-контракции, свидетельствующий о нарушении взаимодействия мышц синергистов и антагонистов;

- коэффициент реципрокности для мышц голени в среднем по группе ДЦП составил $0,69 \pm$ снижение амплитуды интерференционной ЭМГ при максимальном произвольном усилии (табл. 2); 0,32 (норма $0,18 \pm 0,11$);

- повышение амплитуды Т-рефлексов, наличие клонусов;

- увеличение рефлекторной возбудимости по данным Н-рефлекса (рис. 2);

- увеличение амплитуды F-волны (табл. 3) в результате повышения синхронной возбудимости α -мотонейронов пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга.

По результатам неврологического осмотра больных со спастической диплегией для дальнейшего анализа была выделена группа из 11 пациентов, у которых в статусе имелись следующие нехарактерные для классического описания спастической диплегии особенности:

Таблица 2. Средняя амплитуда интерференционной ЭМГ (в мкВ) мышц ног при максимальном произвольном усилии у больных ДЦП со спастической диплегией ($n = 78$) и у здоровых сверстников (нормативные данные приводятся по А.Л. Куренкову, 2005)

Группа	Прямая мышца бедра	Двуглавая мышца бедра	Передняя большеберцовая мышца	Медиальная головка икроножной мышцы
Здоровые (норма)	534,0 \pm 154,8	455,9 \pm 113,2	613,8 \pm 135,1	599,5 \pm 137,3
Больные ДЦП со спастической диплегией	318,4 \pm 121,3*	172,9 \pm 63,6*	201,9 \pm 57,8**	234,7 \pm 89,6*

Примечание. Достоверные различия средних показателей распределения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3. Параметры F-волны у пациентов с ДЦП в форме спастической диплегии ($n = 78$) при стимуляции большеберцового нерва в сравнении со здоровыми сверстниками (нормативные данные приводятся по А.Л. Куренкову, 2005)

Группа	Средняя амплитуда F-волн, мкВ	Отношение F_{cp}/M_{max} , %	Число выпадений F-волн	Минимальная латентность F-волн, мс	Скорость по F-волне, м/с
Здоровые (норма), $n = 12$	$251,2 \pm 51,7$	3,9	Нет	$34,8 \pm 4,48$	$49,4 \pm 3,98$
Больные ДЦП со спастической диплегией, $n = 43$	$455,5 \pm 78,4^*$	4,33	Нет	$34,4 \pm 4,54$	$49,8 \pm 4,62$

* Достоверные различия средних показателей распределения, $p < 0,01$.

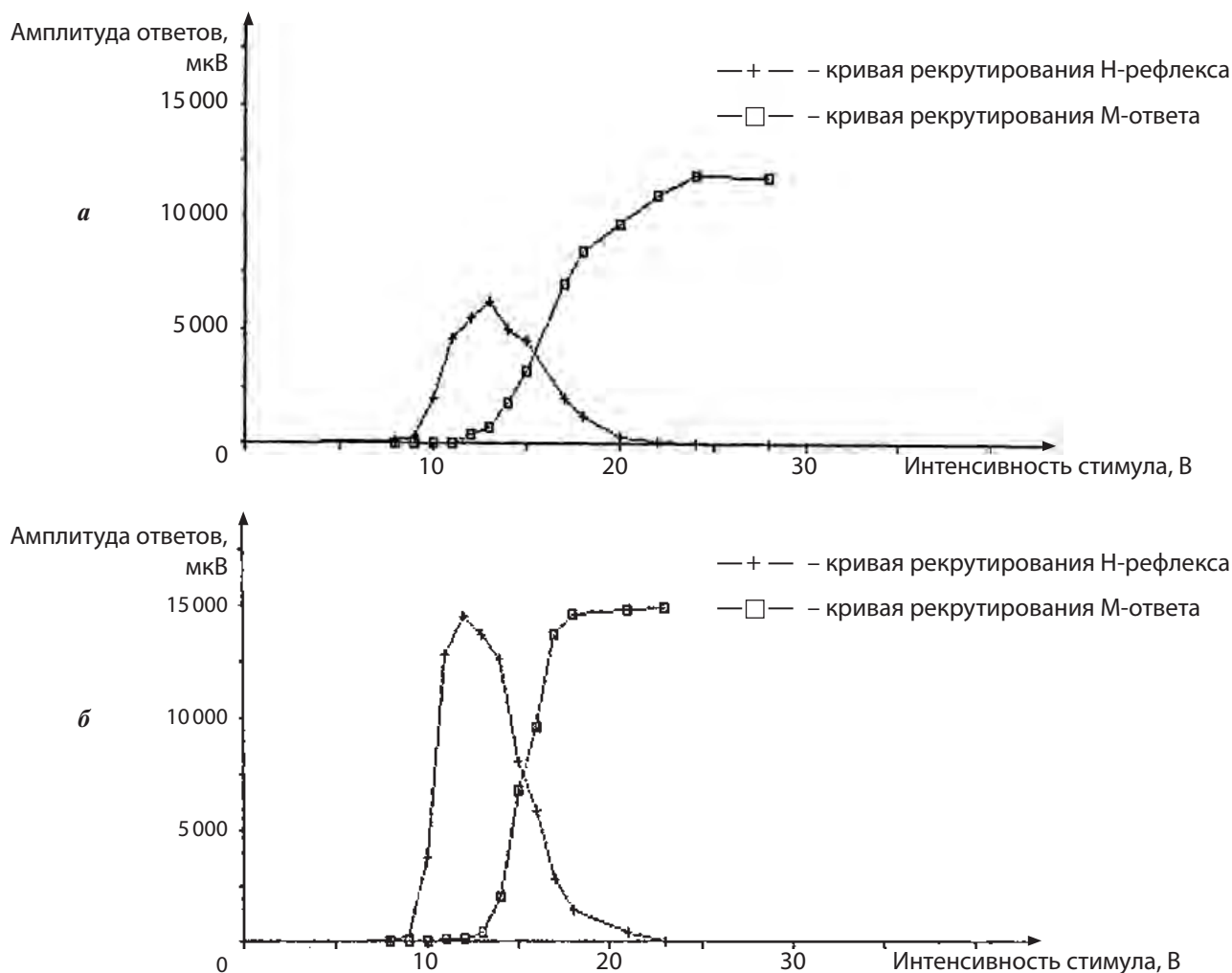


Рис. 2. Пример рекрутирования H-рефлекса и M-ответа у здорового ребенка 11 лет (а) и у мальчика 10 лет с ДЦП со спастической диплегией (б) при тестировании камбаловидной мышцы. Увеличение отношения H_{max}/M_{max} (97,8 %) при ДЦП свидетельствует о повышении рефлекторной возбудимости мотонейронного пула

1) при отсутствии повышения тонуса в мышцах ног в отдельных случаях отмечалась тенденция к гипотонии, особенно в мышцах голени и стоп;
 2) нормальные сухожильные рефлексы с колен, при том что ахиллов рефлекс был снижен;
 3) асимметрия ахилловых и в меньшей степени коленных рефлексов за счет снижения рефлексов на 1 стороне;

4) отсутствие патологических стопных знаков (симптом Бабинского, Россолимо и др.);
 5) снижение нижних брюшных рефлексов (выявлено у 4 пациентов);
 6) отсутствие кремастерных рефлексов (у 4 пациентов);
 7) отсутствие патологических синкинезий в мышцах бедра и голени (в частности, тибиальной синкинезии);



Рис. 3. Эквино-варусные деформации стоп у пациента с ДЦП в форме спастической диплегии и с симптомами поражения нижнего мотонейрона

8) резкая ограниченность амплитуды движений пальцев стоп, неловкость и замедленность движений;

9) снижение силы в четырехглавой мышце бедра до 3–4 баллов, в двуглавой мышце бедра – до 2–3 баллов, в икроножной мышце – до 3 баллов, в передней большеберцовой мышце – до 2–3 баллов, в мышце отводящей большой палец стопы и коротком разгибателе пальцев стопы – до 1–2 баллов;

10) выраженные установки или деформации суставов нижних конечностей, чаще в голеностопном суставе по типу эквинусных или эквиноварусных (рис. 3);

11) гипотрофии мышц голени и стоп;

12) выраженные кожные трофические изменения голени и стоп;

13) ночное недержание мочи (отмечалось у 3 больных до нескольких раз в месяц).

Все перечисленные симптомы, особенно в пунктах 8, 9, 11 и 12, требовали исключения с помощью методов ЭМГ поражения α -мотонейронов передних рогов спинного мозга на уровне пояснично-крестцового утолщения.

В выделенной группе 11 больных (принятых за 100 %) с ДЦП в форме спастической диплегии с описанными выше клиническими особенностями ЭМГ позволила объективизировать следующие особенности иннервации мышц нижних конечностей, особенно голени и стопы.

При накожной ЭМГ-регистрации мышц нижних конечностей при максимальном произвольном усилии отмечались разреженность ЭМГ и синхронизация биопотенциалов при рекрутировании двигательных единиц. Низкоамплитудная тоническая активность в покое отсутствовала в мышцах голени и стопы или имела минимальную выраженность. Аддукторная синкинезия была выраженной у 6 (54,5 %) больных, тибальная синкинезия регистрировалась только у 1 (9,1 %) пациента. Повышение коленных Т-рефлексов отмечалось у 6 (54,5 %). Повышение ахиллова Т-рефлекса наблюдали только в 1 (9,1%) случае, его снижение – в 7, отсутствие – в 3 наблюдениях. Асимметричное снижение ахиллова Т-рефлекса выявлено почти у половины больных (45,5 %).

При игольчатой ЭМГ в мышцах голени и стопы отмечено:

- 1) увеличение длительности и амплитуды ПДЕ;
- 2) снижение паттерна рекрутирования;
- 3) наличие единичных потенциалов фасцикуляций (рис. 4, табл. 4). Гистограмма длительности ПДЕ была, как правило, растянута и умеренно смещена вправо.

Таблица 4. Результаты анализа ПДЕ и турн-амплитудного анализа при ЭМГ-исследовании больных ДЦП со спастической диплегией

Параметр	Классическая спастическая диплегия (n = 34)	Спастическая диплегия с симптомами поражения нижнего мотонейрона (n = 11)	
		1-я подгруппа (n = 4)	2-я подгруппа (n = 7)
Отклонение средней длительности ПДЕ от возрастной нормы, %	+6,3 ± 2,8*	+27,3 ± 10,3*	+14,1 ± 8,9
Амплитуда ПДЕ, мкВ	351 ± 171	541 ± 212	421 ± 176
Число фаз ПДЕ	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 2
Число полифазных ПДЕ, %	10	10	20
Спонтанная активность (ПФ и/или ПОВ)	Нет	Нет	Нет
Отношение «число турнов / средняя амплитуда»	1,11 ± 0,26**	0,46 ± 0,11*	0,68 ± 0,25
Число турнов в 1 с	469 ± 178	276 ± 121	356 ± 189
Средняя амплитуда турнов за 1 с, мкВ	421 ± 234	589 ± 256	521 ± 211

Достоверные различия средних показателей распределения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

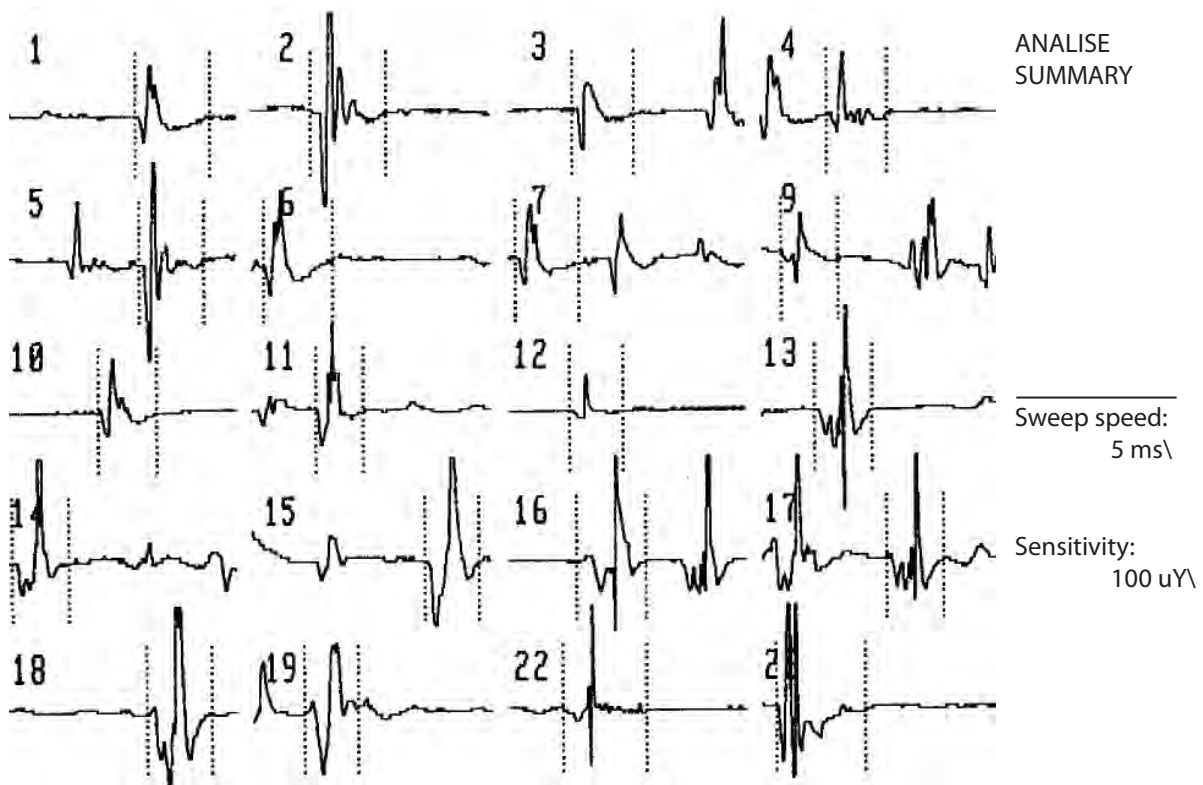


Рис. 4. ПДЕ в передней большеберцовой мышце у ребенка 12 лет с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия. Эквино-варусная деформация стоп. Выявлено увеличение средней длительности на 16 % от нормы, увеличение числа полифазных ПДЕ

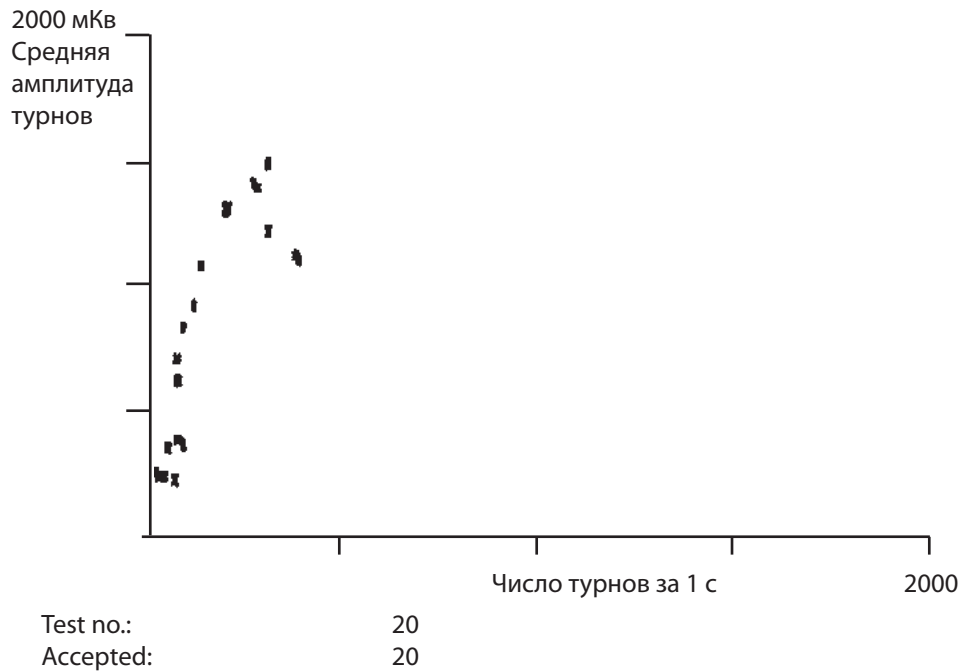


Рис. 5. Результаты турн-амплитудного анализа в передней большеберцовой мышце у ребенка 12 лет с ДЦП, спастическая диплегия. Эквино-варусная деформация стоп. Выявлено снижение соотношения «число турнов»/«средняя амплитуда турнов». Облачная диаграмма смещена в область уменьшения числа турнов и повышения средней амплитуды

При турн-амплитудном анализе (в передней большеберцовой и икроножной мышцах) облачная диаграмма смещалась влево и вверх, т. е. в сторону уменьшения числа турнов и повышения средней амплитуды турнов; соотношение числа турнов к средней амплитуде турнов было значительно уменьшено (см. рис. 5, табл. 4).

Таким образом, клинические данные и результаты ЭМГ-исследования позволяют сделать вывод, что в ряде случаев при спастической диплегии имеется сочетание поражения ЦНС: головного мозга и α -мотонейронов пояснично-крестцового утолщения спинного мозга. При этом развернутое ЭМГ-исследование разделило этих больных на 2 очерченные подгруппы:

- 1-я подгруппа ($n = 4$) – с ЭМГ-признаками поражения α -мотонейронов спинного мозга, с наличием достоверных различий основных показателей анализа ПДЕ (средней длительности ПДЕ) и турн-амплитудного анализа (отношение «число турнов»/«средняя амплитуда»);
- 2-я подгруппа ($n = 7$) – с ЭМГ-признаками сегментарного поражения, выраженность которых была не так велика. Однако, все основные ЭМГ-показатели (гистограмма длительности ПДЕ сдвинута в сторону увеличенных значений, облачная диаграмма турн-амплитудного анализа смещена в зону снижения числа турнов и увеличенной средней амплитуды турнов) отличали эту подгруппу от больных с классической спастической диплегией.

Отсутствие спонтанной активности мышечных волокон (ПФ и ПОВ) при игольчатой ЭМГ говорит о том, что процесс, возможно приведший к развитию дополнительных симптомов у больных ДЦП в рассматриваемых подгруппах, полностью завершился.

Результаты нейрофизиологического обследования показали, что ЭМГ игольчатыми электродами является чувствительным методом выявления поражения α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Даже в тех случаях, когда имелся небольшой сдвиг гистограммы распределения длительности ПДЕ вправо, т. е. в сторону увеличенных значений (при условии наличия более 4 потенциалов («выпадающих»), имеющих амплитуду и длительность выходящие за гра-

ницы нормы), дополнительные данные, при турн-амплитудном анализе, являлись достаточным основанием для диагностирования поражения нижнего мотонейрона.

Таким образом, у 11 (12,3 %) больных спастической диплегией с выраженными деформациями стоп клинические данные и результаты ЭМГ-исследования подтверждают поражение мотонейронов спинного мозга на уровне пояснично-крестцового утолщения.

У всех 11 детей СРВ по двигательным волокнам периферических нервов и показатели Н-рефлекса не отличались от нормы. В этой группе только у 2 больных (18,2 %) с грубыми эквино-варусными деформациями стоп зарегистрировано снижение амплитуды М-ответа с мышцы, отводящей большой палец стопы. Повышение рефлекторной возбудимости мотонейронного пула икроножной и камбаловидной мышцы было выявлено только в 27,3 %, а во всех остальных случаях достоверных изменений Н-рефлекса и, как следствие этого, отношения H_{\max}/M_{\max} не отмечено; амплитуда F-волн была значительно ниже, чем у пациентов с чисто спастическими проявлениями; в 36,4 % отмечалось увеличение длительности F-волны и числа фаз (табл. 5).

Всем 11 детям со спастической диплегией из выделенной группы с симптомами поражения нижнего мотонейрона была выполнена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга. При этом ни у одного из обследуемых не обнаружено очевидных признаков поражения спинного мозга.

На основании представленных данных нами был предложен алгоритм оценки ЭМГ-изменений при исследовании мышц ног у больных с ДЦП с подозрением на поражение мотонейронов пояснично-крестцового утолщения. К характерным изменениям при игольчатой ЭМГ у больных ДЦП с признаками сегментарных нарушений следует отнести:

- увеличение длительности и амплитуды ПДЕ, уменьшение числа регистрируемых ПДЕ, наличие спонтанной активности двигательных единиц – появление редких потенциалов фасцикуляций;
- смещение облачной диаграммы турн-амплитудного анализа влево и вверх – уменьшение числа турнов

Таблица 5. Параметры F-волны у пациентов с ДЦП в форме спастической диплегии при стимуляции большеберцового нерва

Форма спастической диплегии	Средняя амплитуда F-волн, мкВ	Отношение $F_{\text{ср}}/M_{\text{макс}}$, %	Число выпадений F-волн, %	Минимальная латентность F-волн, мс	Максимальная латентность F-волн, мс
Классическая ($n = 43$)	$455,5 \pm 78,4^*$	$4,33^*$	Нет	$34,4 \pm 4,54$	$37,7 \pm 4,62$
В сочетании с поражением нижнего мотонейрона ($n = 11$)	$189,6 \pm 75,5^*$	$2,53^*$	5–10	$35,1 \pm 5,09$	$39,1 \pm 6,77$

* Достоверные различия средних показателей, $p < 0,01$.

и повышение их средней амплитуды, уменьшение соотношения числа турнов к средней амплитуде турнов;

- отсутствие спонтанной активности мышечных волокон (ПФ и ПОВ), свидетельствующее об отсутствии текущего денервационного процесса и подтверждающее, что ЭМГ-изменения носят резидуальный характер;
- снижение или отсутствие тонической активности в покое;
- уменьшение выраженности патологической синкинетической активности вплоть до полного исчезновения;
- снижение и асимметрия амплитуды Т-рефлексов, как правило, ахилловых;
- отсутствие признаков повышения возбудимости мотонейронов спинного мозга по данным Н-рефлекса.

Обсуждение

У больных ДЦП со спастической диплегией с прогрессирующими деформациями суставов нижних конечностей в 12,3 % выявлено дополнительное поражение ЦНС на сегментарном уровне. Если у больных 1-й подгруппы ($n = 4$) наличие миелодисплазии не вызвало сомнений, то во 2-й подгруппе пациентов ($n = 7$) только динамическое наблюдение позволяло подтвердить этот диагноз, поскольку клинические и нейрофизиологические проявления были выражены в значительно меньшей степени, а по данным МРТ не было признаков поражения спинного мозга.

При подозрении на поражение мотонейронов спинного мозга у пациентов с ДЦП исследование произвольной биоэлектрической активности мышц на кожными электродами должно обязательно дополняться более информативным ЭМГ-методом-анализом ПДЕ игольчатыми электродами. Тестирование «поздних» ответов (Н-рефлекса и F-волны) позволяет точнее оценить степень надсегментарных нарушений, так как выявление повышения амплитуды F-волн, увеличение амплитуды Н-рефлекса и отношения H_{\max}/M_{\max} свидетельствуют о повышении рефлекторной возбудимости периферических мотонейронов у пациентов с ДЦП.

Среди причин поражения мотонейронов спинного мозга на уровне пояснично-крестцового утолщения у больных с ДЦП могут обсуждаться:

- 1) интранатальное травматическое поражение спинного мозга;
- 2) врожденные пороки развития;
- 3) миелодисплазия;
- 4) транснейрональная дегенерация спинальных мотонейронов.

Интранатальному травматическому поражению спинного мозга должны соответствовать характерный анамнез и типичная клиническая картина, однако при этом поражении чаще отмечается вовлечение шейного отдела спинного мозга, чем пояснично-крестцового [20–22].

Врожденные пороки развития спинного мозга, такие как спинномозговые грыжи, также достаточно очевидны. Однако при рождении многие пороки развития спинного мозга (диастематомия, липомы локализованные в спинномозговом канале, синдром утолщения терминальной нити и др.) не имеют клинических проявлений и могут быть заподозрены только при наблюдении за ребенком. Неврологические симптомы и ортопедические нарушения появляются позже, в то время как поражение спинного мозга выявляется только при нейровизуализации [23, 24].

Миелодисплазия — врожденное недоразвитие спинного мозга, которое часто приводит к нарушению работы тазовых органов и нижних конечностей, формированию патологии стоп [25–27]. Изменения в спинном мозге, связанные с миелодисплазией, зачастую не обнаруживаются при МРТ, но нарушения функционирования двигательных единиц на уровне пораженных сегментов спинного мозга могут быть выявлены при игольчатой ЭМГ. Миелодисплазия часто ошибочно диагностируется у больных ДЦП по наличию разреженного интерференционного ЭМГ-паттерна и появлению синхронизированных разрядов («нейрональный» или «переднероговой» тип кривой) при проведении накожной ЭМГ. По нашим наблюдениям, описанные изменения интерференционной ЭМГ могут быть ложноположительными и отражают особенность функционирования сегментарных мотонейронов у больных ДЦП, что и проявляется высокой синхронизацией рекрутирования ПДЕ при одинаковых порогах возбуждения сегментарных мотонейронов. При игольчатой ЭМГ у тех же пациентов эти особенности проявляются сложностью поддержания минимального произвольного усилия и одновременным рекрутированием нескольких двигательных единиц [11].

Было высказано предположение о возможной роли транснейрональной дегенерации спинальных мотонейронов при ДЦП [28]. Нарушение деятельности центральных управляющих структур при ДЦП приводит к целому каскаду изменений состояния двигательной системы, как на центральном, так и на сегментарном уровнях, что в ряде случаев может сопровождаться изменением клинических проявлений — уменьшением спастичности и появлением симптомов поражения α -мотонейронов спинного мозга. Однако в последующем подтверждения этих наблюдений в клинических исследованиях не нашли [29, 30].

Дополнительное поражение сегментарных мотонейронов у детей со спастическими формами ДЦП является неблагоприятным критерием прогноза развития двигательных функций. Это связано с тем, что стандартный курс восстановительного лечения и ортопедохирургического лечения в первую очередь направлен на лечение спастичности. Реализация такой программы лечения у пациентов с ДЦП с дополни-

тельным поражением α -мотонейронов спинного мозга из-за изменения баланса силы мышц приводит к усугублению имеющихся деформаций стоп или даже к формированию более тяжелых деформаций.

Обнаружение у пациента с установленным диагнозом ДЦП признаков поражения α -мотонейронов спинного мозга должно ориентировать врача на особый подход к восстановительному и ортопедохирургическому лечению. В этой ситуации основные реабилитационные мероприятия следует направить на увеличение

объема движений в суставах, повышение силы мышц, улучшение трофики тканей, а лечение спастичности в зоне с установленным уровнем сегментарного поражения должно проводиться крайне осторожно. В конечном итоге все лечебные и реабилитационные мероприятия должны быть направлены на поддержание объема движений и предотвращение формирования контрактур суставов, поскольку при дополнительном поражении α -мотонейронов спинного мозга органические изменения в суставах могут происходить значительно быстрее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вах М., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571–6.
2. Miller G. Cerebral Palsies: An Overview. In: *The Cerebral Palsies: causes, consequences, and management*. Boston, 1998. P. 1–35.
3. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. — М.: ЗАКОН И ПОРЯДОК, 2007. 616 с.
4. Miller F. Cerebral palsy. New York: Springer Science, 2005. 1055 p.
5. Журавлев А.М., Перхурова И.С. Основные принципы, методы и результаты хирургического лечения. В кн.: Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции. М., 1996; с. 153–182.
6. Horstmann H.M., Bleck E.E. *Orthopaedic Management in Cerebral Palsy*. London: Mac Keith Press, 2007. 412 p.
7. Ponseti I.V. *Congenital clubfoot: Fundamentals of treatment (Second Edition)*. Oxford: Oxford University press, 2008. 147 p.
8. Польской В.В. О некоторых предпосылках нарушений статики и локомоции у детей первых 2 лет жизни, страдающих детским церебральным параличом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1975.
9. Доценко В.И., Семенова К.А. Роль нарушений нейротрофического контроля в развитии миелодиспластических деформаций нижних конечностей у детей (клинико-электромиографические сопоставления). В кн.: Теоретические вопросы травматологии и ортопедии. М., 1990; с. 164–173.
10. Козьяквін В.І. Структурно-функціональні порушення церебральних та спінальних утворень при дитячому церебральному паралічу та система реабілітації цих хворих. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1996.
11. Куренков А.Л. Электронейромиографические критерии диагностики детского церебрального паралича. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
12. Семенова К.А. Антонова Л.В. Влияние лечебно-нагрузочного костюма ЛК-92 «Адели» на электронейромиографические характеристики у больных детским церебральным параличом. *Журн невропатол и психиатр* 1998;98:9:22–25.
13. Куренков А.Л. Оценка двигательных нарушений при детском церебральном параличе и других болезнях нервной системы детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 46 с.
14. Коуэн Х., Брумлик Дж. (Cohen H.L., Brumlik J.) *Руководство по электромиографии и электродиагностике*. М.: Медицина, 1975. 192 с.
15. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1989. 709 p.
16. Buchthal F. Electromyography in the evaluation of muscle diseases. *Method in clinical neurophysiology* 1991;2:25–45.
17. Stalberg E., Chu J., Bril V. et al. Automatic analysis of the EMG interference pattern. *EEG Clin Neurophysiol* 1983;56:672–81.
18. Lee H.J., DeLisa J.A. *Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 301 p.
19. Liveson J.A., Dong M.M. *Laboratory reference for clinical neurophysiology*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1992. 514 p.
20. Зыков В.П., Комарова И.Б., Новикова Е.Б. Болезни нервной системы перинатального периода. В кн.: Лечение заболеваний нервной системы у детей. М.: Триада-Х, 2009. С. 5–62.
21. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. Острый период и поздние осложнения. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005.
22. Volpe J.J. *Neurology of newborn*. Fifth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. 1094 p.
23. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Заболевания спинного мозга и позвоночника. В кн.: *Диагностическая нейрорадиология*. М.: ИП «Андреева Т.М.», 2006. С. 1151–1316.
24. Gourineni P., Dias L., Blanco R., Muppavarapu S. Orthopaedic deformities associated with lumbosacral spinal lipomas. *J Pediatr Orthop* 2009;29(8):932–6.
25. Flynn J.M., Herrera-Soto J.A., Ramirez N.F. et al. Clubfoot release in myelodysplasia. *J Pediatr Orthop B* 2004; 13(4):259–62.
26. Noonan K.J., Didelot W.P., Lindseth R.E. Care of the pediatric foot in myelodysplasia. *Foot Ankle Clin* 2000;5(2):281–304.
27. Ozaras N., Yalcin S., Ofluoglu D. et al. Are some cases of spina bifida combined with cerebral palsy? A study of 28 cases. *Eura Medicophys* 2005;41(3):239–42.
28. Левченкова В.Д. Патогенетические основы формирования детского церебрального паралича. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 39 с.
29. Terao S., Li M., Hashizume Y., Mitsuma T., Sobue G. No transneuronal degeneration between human cortical motor neurons and spinal motor neurons. *J Neurol* 1999;246(1):61–2.
30. Yamada K., Patel U., Shrier D.A. et al. MR imaging of CNS tractopathy: wallerian and transneuronal degeneration. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(3):813–8.

Два случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз

А.Г. Санадзе, Л.Ф. Касаткина

Московский миастенический центр

Контакты: Александр Георгиевич Санадзе ag-sanadze@mail.ru

Описаны 2 случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз (БАС). У 72-летней женщины и 38-летнего мужчины выявлены достоверные клинические признаки генерализованной миастении, с наличием глазодвигательных расстройств и птоза, нарушением бульбарных функций, слабостью мышц лица и конечностей. Диагноз миастении подтверждался результатами фармакологического теста, электромиографического (ЭМГ) тестирования нервно-мышечной передачи, повышением концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору, титин-протеину, а также эффектом глюкокортикоидной терапии и тимэктомии. У обоих пациентов в интервале от 4 до 7 лет от начала болезни появились ЭМГ- и клинические симптомы БАС.

Ключевые слова: миастения-гравис, боковой амиотрофический склероз, трансформация

2 cases transformation myasthenia gravis to amyotrophic lateral sclerosis

L.A. Sanadze, L.F. Kasatkina

Moscow Myasthenia Center

A 72-year old woman and 38-year old man had clinical signs of myasthenia gravis with ptosis and double vision, speech, swallowing, face and limb weakness. They was diagnosed MG after tensilon test, responding to piridostigmine and prednisolon treatment, neuromuscular disorders and positive anti-AchR and titin antibodies. Four and 7 year ago after debut of myasthenia gravis they had clinical and electrophysiological symptoms of amyotrophic lateral sclerosis.

Key words: myasthenia gravis, amyotrophic lateral sclerosis, transformation

Миастения и боковой амиотрофический склероз (БАС) – нервно-мышечные болезни характеризующиеся схожестью отдельных клинических симптомов, но имеющие различные патофизиологические механизмы, эффективность лечения и исход. БАС – фатальное, неуклонно прогрессирующее, нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью мотонейронов спинного мозга и коры и проявляющееся слабостью и атрофиями различных групп мышц, включая бульбарную, дыхательную и мимическую мускулатуру, а также с вовлечением мышц туловища и конечностей. Миастения является курабельным аутоиммунным заболеванием с поражением нервно-мышечного синапса и имеющим аналогичный тип двигательных нарушений с дополнительным вовлечением экстраокулярной мускулатуры. Для миастении характерна мышечная утомляемость, которая выявляется и у пациентов с БАС на ранних стадиях болезни [1–5]. Несмотря на схожесть отдельных клинических симптомов болезней, существуют и вполне достоверные различия. Они касаются в первую очередь вовлечения в патологический процесс экстраокулярной мускулатуры, которая наблюдается у 85 % больных миастенией и нехарактерна для БАС [2, 3]. Однако имеется описание 2 больных БАС с быстро прогрессирующим птозом и диплопией, не имеющих реакции на прием

антихолинэстеразных (АХЭ) и глюкокортикоидных препаратов. Больные не имели антител к ацетилхолиновому рецептору, тимома, однако электрофизиологическое исследование выявило нарушение нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза. С учетом этого обстоятельства авторы предположили возможность сочетания БАС с окулярной формой миастении [6]. Атрофия мышц – классический симптом БАС, вместе с тем примерно у 5 % больных миастенией также могут выявляться атрофии мышц различной локализации [1, 7, 8]. Так, атрофии мышц лица и языка иногда наблюдаются у больных с MuSK-позитивной и серонегативной по отношению к ацетилхолиновому рецептору формами миастении [9, 10]. Фасцикуляции, также как и мышечные атрофии, – характерные симптомы БАС, у больных миастенией фасцикуляции наблюдаются только на фоне передозировки АХЭ-препаратов [2, 3]. У некоторого числа больных миастенией отмечено оживление сухожильных рефлексов, однако оно не столь значительно и не сопровождается расширением рефлексогенных зон и появлением патологических кистевых и стопных знаков, как у пациентов с БАС [11]. Нарушения речи у больных миастенией чаще проявляются носовым оттенком голоса – гнусавостью, тогда как у больных БАС – дизартрией с наличием спастического компо-

нента речи [12]. По клиническому паттерну распределения двигательных расстройств миастении и БАС очень схожи, однако отчетливая связь с отдыхом и утомлением, типичная для миастении и отсутствующая у пациентов с БАС, позволяет дифференцировать эти состояния [1, 4, 7, 11]. Важным фактором, усложняющим дифференциацию миастении и БАС, служит возможная на ранних стадиях БАС положительная реакция на введение АХЭ-препаратов и выявление декремента амплитуды М-ответа при непрямой ритмической стимуляции мышцы сериями импульсов низкой частоты [1, 4]. Имеется описание случая БАС без клинических признаков миастении с незначительным повышением уровня антител к ацетилхолиновому рецептору [13].

Достижения нейрофизиологии, молекулярной биологии, иммунологии и генетики позволили расширить представление о патогенезе болезней, увеличивая количество специфических маркеров и феноменов, которые используются в клинической практике в качестве критериев диагностики той или иной формы патологии. Чем шире представления о патофизиологических механизмах болезни, тем больше критериев для постановки диагноза. Опыт доказательной медицины показывает, что только выявление всех критериев делает диагноз несомненным. Однако и этот постулат не является незыблемым, поскольку описываются клинические формы болезней, при которых не выявляются типичных электрофизиологических феноменов, специфических антител и других проявлений, составляющих критерии диагностики данной нозологической формы. Примером таких нозологий служит мультифокальная моторная нейропатия без блоков проведения [14, 15] и без аутоантител к ганглиозидам класса GM1 [16], серонегативная миастения без антител к ацетилхолиновым рецепторам и мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK) [9, 10, 17].

Однако возникают ситуации, при которых даже выявление всех современных критериев диагностики не приводит к постановке правильного диагноза, примером этому могут служить следующие клинические наблюдения.

Больная С., 72 лет. Обратилась в нашу клинику в ноябре 2008 г. с жалобами на опущение век, двоение, утомляемость при жевании, затруднения глотания и речи, слабость в руках и в меньшей степени в ногах. Первые симптомы болезни появились в 2003 г., когда впервые возник эпизод глазодвигательных расстройств в виде двоения и опущения век. Отмечался положительный эффект от введения прозерина и приема калимина. С лета 2006 г. прекратила прием АХЭ-препаратов. С этого времени отмечает возникновение еще 3 эпизодов диплопии и птоза с последующими самопроизвольными ремиссиями. Ремитирующее течение экстраокулярных расстройств и положительный эффект введения АХЭ-препаратов позволил поставить диагноз миастении

глазной формы. Ухудшение состояния отметила с сентября 2008 г., когда наряду с глазодвигательными симптомами появились нарушения глотания, речи и жевания, слабость мышц шеи, рук и ног. Однако от приема калимина больная воздержалась.

В неврологическом статусе: асимметричный птоз, выраженный больше слева, офтальмопарез и диплопия. Затруднения глотания и речи по типу дизартрии. Отмечает утомляемость и слабость при жевании. Мягкое небо подвижно. Голос с носовым оттенком. Снижена сила в мимической мускулатуре — 3 балла, в туловищном и в проксимальных отделах рук (дельтовидная мышца) — 3 балла. Сила мышц шеи — 4 балла. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки — достаточные. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Атрофий нет. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки в виде увеличения птоза и слабости в руках.

Через 40 мин после введения 1,5 мл 0,05 % раствора прозерина отмечается исчезновение птоза и уменьшение диплопии, затруднений глотания и речи, увеличение силы мышц шеи и проксимальных отделов рук. Проба расценена как положительная.

При исследовании нервно-мышечной передачи в дельтовидной мышце выявлен декремент амплитуды М-ответа при непрямой стимуляции частотой 3 имп/с — 26 %.

Совокупность клинических данных, результатов фармакологического теста и ЭМГ-исследования нервно-мышечной передачи позволила поставить диагноз: миастения, поздняя тяжелая генерализованная форма (ЗВ). Назначено лечение глюкокортикоидными препаратами (метипред) в дозе 48 мг через день, однократно утром; калимин — 60 мг по 1 табл. 3–4 раза в день и препараты калия (калий-нормин) 1 табл. 3 раза в день во время приема пищи.

В феврале 2009 г. больная осмотрена повторно на фоне рекомендованного ранее лечения. Отмечены регресс глазодвигательных и жевательных расстройств, уменьшение нарушений глотания и речи. В неврологическом статусе: птоза и офтальмопареза нет. Редкие эпизоды диплопии и затруднений глотания и речи. Речь с элементами дизартрии. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Однако слабость проксимальных отделов рук сохраняется — 3 балла. Сила мышц шеи — 4 балла. Синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки не выявляется.

Иммунологическое исследование сыворотки крови больной показало существенное увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору — 6,1 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л) и антител к титин-протеину — 1,25 у.е. оптической плотности (норма < 1,0 у.е.). Таким образом, правомерность диагноза подтверждалась иммунологическими исследованиями, а также эффективностью проводимой патогенетической терапии. Было рекомендовано постепенное уменьшение дозы метипреда до 40 мг, затем до 32 мг через день, а дозы калимина — до 30 мг 3 раза в день.

В декабре 2009 г. на фоне лечения вновь появляются умеренные глазодвигательные нарушения и бульбарные расстройства, слабость проксимальных отделов рук. В неврологическом статусе: легкий птоз правого века, минимальный офтальмопарез без диплопии. Затруднения глотания и речи. Гиперсаливация. Атрофия языка. Снижение глоточного рефлекса. Оживление мандибулярного рефлекса. Рефлексы орального автоматизма. Дизартрия. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Сила в проксимальных отделах рук и шеи — 3 и 4 балла соответственно. Отмечается оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон и появлением патологических кистевых и стопных знаков. Особенностью случая является отсутствие регресса бульбарных нарушений и слабости проксимальных отделов конечностей. Это обстоятельство стало поводом для проведения дополнительного обследования.

При исследовании дельтовидной мышцы игольчатой электродом выявлено незначительное увеличение средней длительности (12,9 мс) потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и некоторое повышение их средней амплитуды (897 мкВ). Наличие спонтанной активности двигательных единиц (ДЕ) в виде бурных потенциалов фасцикуляций (ПФц). Признаков денервации мышечных волокон не выявлено. При повторном исследовании этой же мышцы в декабре выявлено увеличение средней длительности ПДЕ до 13,8 мс и средней амплитуды до 1167 мкВ. Появились признаки денервации в виде 5 потенциалов фибрилляций (ПФ) при бурных ПФц. В общем разгибателе пальцев кисти выявлено более значительное увеличение средней длительности ПДЕ на 31 % и менее выраженное увеличение средней и максимальной амплитуды ПДЕ — 1300 мкВ при норме < 700 мкВ и 2694 мкВ при норме до 1500 мкВ соответственно. Спонтанная активность в виде 3 ПФ и бурных ПФц. Полученные при игольчатой миографии данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов. Особенность случая заключалась в слабовыраженных явлениях денервации и реиннервации на фоне бурных фасцикуляций, отражающих степень поражения мотонейронов спинного мозга.

Было рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда и калимина. К лечению добавлено внутривенное капельное введение церебролизина и препаратов альфа-липоевой кислоты (тиоктацид, тиогамма).

В марте 2010 г. отмечается ухудшение состояния с нарастанием выраженности нарушений глотания и речи. Усугубляется выраженность атрофий языка и появляются атрофии проксимальных отделов рук. При неврологическом осмотре выявляются значительное повышение сухожильных рефлексов, кистевые и стопные патологические знаки, фасцикуляции в мимической мускулатуре, мышцах туловища, конечностей и в языке. Сохраняются умеренный птоз и офтальмопарез без диплопии.

В апреле 2010 г. состояние ухудшается за счет прогрессирования бульбарных расстройств (афония, дисфа-

гия), гиперсаливации, выраженной атрофии языка. Язык в полости рта практически неподвижен. Усугубляются атрофии мышц туловища и конечностей. Отмечаются значительная потеря веса, генерализованные фасцикуляции, умеренные затруднения дыхания. Проводимое лечение неэффективно.

Больной М., 38 лет. Обратился в Московский миастенический центр в апреле 2007 г. с жалобами на опущение век, двоение, затруднения глотания и речи, слабость в мышцах лица. Первые симптомы болезни появились в декабре 2006 г., когда отметил слабость мимической мускулатуры, которая появлялась в вечерние часы. Затем появились нарушения глотания и речи. В марте 2007 г. впервые возникли глазодвигательные расстройства в виде двоения и опущения век. Отмечался положительный эффект от введения прозерина и приема калимина. Поставлен диагноз миастении. Постепенно доза калимина увеличилась до 240 мг/сут без достаточной компенсации глазодвигательных и бульбарных расстройств.

В неврологическом статусе: асимметричный птоз, нарастающий при фиксации взора. Офтальмопареза нет. Диплопия при крайних отведениях глазных яблок. Затруднения глотания и речи. Голос с носовым оттенком. Мягкое небо подвижно. Снижена сила в мимической мускулатуре — 3 балла. В туловищной мускулатуре сила нормальная. Сила мышц шеи — 5 баллов. Отмечаются эпизоды дыхательных расстройств. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки достаточные. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Атрофий нет. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки в виде увеличения птоза, нарушений глотания и речи, а также слабости в мимической мускулатуре. После введения 2,0 мл 0,05 % раствора прозерина отмечалось исчезновение птоза, уменьшились диплопия, затруднения глотания и речи. Увеличилась сила мышц лица. Проба расценена как положительная.

При исследовании нервно-мышечной передачи в дельтовидной мышце выявлен декремент амплитуды М-ответа при непрямой стимуляции частотой 3 имп/с — 23 %, в круговой мышце глаза — 54 %.

Совокупность клинических данных, результатов фармакологического теста и электромиографического (ЭМГ) исследования нервно-мышечной передачи позволила поставить диагноз: миастения, тяжелая генерализованная форма (ЗВ). Учитывая кранибульбарный характер двигательных расстройств, было высказано предположение о возможном сочетании миастении с тимомой. Назначено лечение глюкокортикоидными препаратами (преднизолон) в дозе 80 мг через день, однократный утренний прием. Калимин 60 мг по 1 табл. 3—4 раза в день и препараты калия (калий-нормин) по 1 табл. 3 раза в день во время приема пищи.

Повторно больной осмотрен в июне 2007 г. на фоне рекомендованного ранее лечения. Отмечается регресс глазодвигательных расстройств. Уменьшение нарушений

глота́ния и речи, а также нарушений дыхания. В неврологическом статусе: птоза, офтальмопареза и диплопии нет. Сохраняются редкие эпизоды затруднений глота́ния и речи. Голос нормальный. Сила в мимической мускулатуре — 4 балла. В туловищной мускулатуре сила нормальная. Синдрома патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки не выявляется. Иммунологическое исследование сыворотки крови больного показало существенное увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору — 16,47 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л).

Таким образом, правильность диагноза подтверждалась иммунологическими исследованиями, а также эффективностью проводимой патогенетической терапии.

Больной был направлен в Национальный медико-хирургический центр, где была выполнена тимэктомия. Гистологическое исследование выявило признаки гиперплазии тимуса.

Следующая консультация пациента проведена через 2 нед после операции, в конце июня 2007 г. Больной отмечал относительное ухудшение состояния, которое проявлялось в виде общей слабости, нарушений речи и глота́ния, более выраженные в «пустой день» (отсутствие приема преднизолона).

В неврологическом статусе: птоза и глазодвигательных нарушений нет. Сохраняются эпизоды нарушений глота́ния и речи. Мягкое небо подвижно. Голос не изменен. Легкое снижение силы в мимической мускулатуре — 4 балла. Сила мышц туловища и конечностей нормальная. Дыхательных нарушений нет. Положительный синдром патологической утомляемости после физической нагрузки.

Рекомендованы увеличение дозы преднизолона — 80 мг в 1 день и 35 мг в другой; калимин в дозе 90 мг — 4 раза в день; хлористый калий — по 1,0 г 3 раза в день.

В последующем на протяжении 3 лет отмечается медленное улучшение состояния больного с регрессом глазодвигательных и бульбарных нарушений. Постепенно уменьшается доза глюкокортикоидных и АХЭ-препаратов: 15 мг преднизолона через день и 60 мг калимина в сутки.

В сентябре 2010 г. появились боли в пояснице и левой ноге. С января 2011 г. слабость в правой руке, а в августе — в левой руке. Для компенсации двигательных нарушений больной самостоятельно увеличил дозу преднизолона — 45 мг в 1 день и 15 мг в другой, а также дозу калимина — 240 мг/сут. Однако на фоне лечения существенного изменения силы мышц не отметил. Больной вновь осмотрен и обследован в ноябре 2011 г. В неврологическом статусе: птоза и офтальмопареза нет. Диплопия при взгляде вправо. Нарушений глота́ния и речи нет. Мягкое небо подвижно. Голос не изменен. Язык подвижный, без признаков атрофий и фасцикуляций. Оживление мандибулярного рефлекса. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Сила в проксимальных отделах рук: дельтовидная — 3 балла, трехглавая — 5 баллов, общий

разгибатель пальцев кисти — 2 балла. Резкое снижение силы в двуглавых мышцах плеча — 0–1 балл, синдром «вислых рук». Атрофии двуглавых мышц плеча. Сила мышц ног — 5 баллов. Сухожильные рефлексы на руках резко снижены. Асимметрия коленных рефлексов: D больше S. Патологических кистевых и стопных знаков нет. После введения 2,0 мл 0,05 % раствора прозерина существенного изменения силы мышц не отмечалось. Проба расценена как отрицательная.

Особенностью случая является изменение паттерна двигательных расстройств с регрессом типичных для миастении глазодвигательных и бульбарных нарушений и появлением слабости и мышечных атрофий в проксимальных отделах конечностей. Это обстоятельство послужило поводом для проведения дополнительного обследования.

При исследовании игольчатыми электродами двуглавой мышцы плеча справа выявлены значительное (+87 %) увеличение средней длительности (20,7 мс) ПДЕ (норма 11,1 мс) и повышение их средней амплитуды (до 4158 мкВ). Наличие спонтанной активности ДЕ в виде бурных ПФц. Признаки умеренной денервации мышечных волокон — 5 ПФ и 5 положительных острых волн (ПОВ). В первой межкостной мышце справа отмечено увеличение средней длительности ПДЕ на 57 % — 15,7 мс (норма 10,0 мс) и средней амплитуды — 3446 мкВ (норма < 700 мкВ). Отмечалось появление большого числа полифазных ПДЕ — до 70 %. Признаки денервации в виде 7 ПФ и 5 ПОВ. Бурные ПФц. В передней большеберцовой мышце справа выявлялось увеличение средней длительности ПДЕ на 59 % — 18,4 мс (норма 11,6 мс), выраженное увеличение средней и максимальной амплитуды ПДЕ: 4590 мкВ (норма < 700 мкВ) и 19 440 мкВ (норма < 1500 мкВ) соответственно. Число полифазных ПДЕ — 60 %. Зарегистрирована спонтанная активность в виде 2 ПФ и бурные ПФц.

Полученные данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов типа БАС. Особенностью случая являются слабо выраженные явления денервации и реиннервации на фоне бурных фасцикуляций, отражающих степень поражения мотонейронов спинного мозга.

Рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда и калимина. К лечению добавлено внутривенное капельное введение церебролизина и препаратов альфалиповоевой кислоты (тиоктацид, тиогамма).

Обсуждение

Клинический анализ приведенных случаев БАС у больной с поздним и больного с ранним началом миастении без тимомы позволяет поставить ряд вопросов: это сочетание двух болезней или трансформация миастении в БАС? Или изначально неверная трактовка диагноза миастении?

Совокупность данных анамнеза показывает, что в первом случае болезнь дебютировала типичным для

миастении поражением экстраокулярной мускулатуры. Ремитирующее течение чисто глазных проявлений заболевания с периодами самопроизвольных ремиссий и эксцессов, а также положительный эффект АХЭ-препаратов являются характерными признаками миастении. Генерализация процесса с появлением наряду с глазодвигательными нарушениями и птозом расстройств жевания, глотания и речи, слабости мышц шеи, туловища и конечностей сопровождалась выявлением декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции. В этот же период времени отмечаются положительная прозерина проба и эффект от последующей терапии калимином. Улучшение состояния с регрессом глазодвигательных расстройств на фоне приема глюкокортикоидных препаратов. И, наконец, диагноз миастении с поздним началом болезни подтверждался данными иммунологического исследования: повышением концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам и уровня антител к титин-протеину. Основным посылком для проведения дополнительного обследования в виде игольчатой миографии стали сохраняющаяся на фоне приема глюкокортикоидных и АХЭ-препаратов дизартрия и слабость в дельтовидных мышцах. Выявленные при обследовании данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов спинного мозга. Дальнейшее течение заболевания с неуклонным прогрессированием бульбарных и двигательных расстройств с появлением мышечных атрофий и фасцикуляций подтверждало диагноз БАС.

Во 2-м случае болезнь дебютировала слабостью мимической мускулатуры, нарушениями глотания и речи. Позже отмечались появление глазодвигательных расстройств и птоза. Наблюдался отчетливый положительный эффект от введения прозерина и последующего приема калимина. При ЭМГ-исследовании обнаружен декремент М-ответа при низкочастотной стимуляции, соответствующий степени клинического поражения мышцы. Диагноз миастении подтверждался положительным эффектом глюкокортикоидной терапии и тимэктомии и, наконец, увеличением концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам. Основной предпосылкой для проведения дополнительного ЭМГ-исследования явилось изменение

паттерна двигательных расстройств с появлением синдрома «вислых рук», мышечных атрофий. Полученные данные выявили генерализованное поражение мотонейронов.

Таким образом, в обоих случаях имелись все 4 критерия для подтверждения диагноза миастении: клинический, фармакологический, электрофизиологический и иммунологический.

Относительно сочетания или трансформации миастении в БАС однозначно высказаться сложно, хотя создается впечатление о последней. Подтверждением этому предположению является исчезновение клинических, фармакологических и электрофизиологических показателей в период появления симптомов БАС. Опыт нашей клиники показывает, что за многолетний период наблюдения было выявлено только 9 пациентов, у которых клинические проявления болезни манифестировали как миастения, а затем трансформировались в генерализованное нейрональное заболевание. Однако только в 2 представленных наблюдениях имелась возможность оценить все критерии диагностики, включая исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам.

И, наконец, хотелось бы исключить вариант ошибочной диагностики миастении. Данные литературы говорят о том, что вероятность ошибки очень велика, поскольку постановка диагноза базируется на отдельных критериях. У одних пациентов выявляется повышение уровня антител к рецептору ацетилхолина или увеличение джиттер-феномена, у других — наличие экстраокулярных расстройств или положительная проба с введением АХЭ-препаратов [4]. Однако в наших наблюдениях вероятность ошибочной диагностики крайне мала, поскольку при верификации диагноза использованы все 4 критерия.

Описанные случаи уникальны уже в силу того, что отнюдь не всегда выявление всех диагностических критериев способствует правильной постановке диагноза. Трансформация болезней — редкое явление (в отличие от ошибок), и только детальный клинический анализ и обоснованное назначение адекватных методов исследования будут способствовать правильной диагностике и при благоприятных обстоятельствах эффективному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М. Синдромы патологической мышечной утомляемости М.: Медицина, 1974. 174 с.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с.
3. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagula M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141–9.
4. Rowin J. Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or ALS: a clinician's guide. *Continuum Lifelong Learning in Neurology* 2009; 15(1):13–34.
5. Vucic S., Krishnan A.V., Kiernan M.C. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1202–8.
6. Pinto S., de Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis and

- ocular ptosis. *Clin Neurol Neuosurg* 2008;110(2):168–70.
7. Restivo D., Bianconi C., Ravenni R., Grandis D. ALS and myasthenia: An unusual association in a patient treated with riluzole. *Muscle Nerve* 2000;23(2):294–5.
8. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2000;57:1171–6.
9. Kuwabara S., Nemoto Y., Misawa S. et al. Anti-MuSK positive myasthenia gravis: neuromuscular transmission failure in facial and limb muscles. *Acta Neurol Scand* 2007;115:126–8.
10. Vincent A., McConville J., Farrugia M.E., Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24:125–33.
11. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scl. Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9.
12. Liabres M., Molina-Martiex F.J., Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neuosurg Psychiatry* 2005;76(9):1297–300.
13. Okuyama Y., Mizuno T., Inoue H., Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Intern Med* 1997;36 (4):312–5.
14. Delmont E., Azulay J.P., Giorgi R. et al. Multifocal motor neuropathy and without conduction block: a single entity. *Neurology* 2006;67(4):592–6.
15. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;51(6 Suppl 5):22–4.
16. Parry G.J. Antiganglioside antibodies do not necessarily play a role in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;17(1):97–9.
17. Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. et al. Clinical comparison of anti-MuSK and anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68:609–11.

Люмбосакральная моторная полиневропатия

С.А. Мальмберг, Е.Н. Руденко

Центр психоневрологии и реабилитации детей с двигательными нарушениями
Центральной детской клинической больницы ФМБА России, Москва

Контакты: Сергей Александрович Мальмберг sergej.malmberg@gmail.com

Представлено описание случая люмбосакральной моторной полиневропатии (ЛСМП) у пациентки 15 лет, страдающей сахарным диабетом 1-го типа. Подробно рассмотрены клиническая картина и электронейромиографические изменения при данной форме болезни, оценена эффективность проведенной кортикостероидной терапии. Обсуждены вопросы дифференциального диагноза и таксономической позиции, сближающей ЛСМП с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП). Рассматривается необходимость некоторой либерализации диагностических критериев ХВДП.

Ключевые слова: люмбосакральная моторная полиневропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, диабетическая полиневропатия, кортикостероиды, дифференциальная диагностика

Lumbosacral motor polyneuropathy

S.A. Malmberg, E.N. Rudenko

Psychoneurology and Rehabilitation Center for Children with Movement Disorders
Central Children's Clinical Hospital, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

The case of lumbosacral motor neuropathy (LSMN) in 15-years old patient with diabetes mellitus (type I) is presented. Clinical and electromyographical patterns are considered and effectiveness of corticosteroid therapy is estimated. The differential features and taxonomic position of LSMN and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) are discussed. The necessity of some liberalization of CIDP diagnostic criteria is demonstrated.

Key words: lumbosacral motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diabetic polyneuropathy, corticosteroids, differential diagnosis

Дифференциальная диагностика полиневропатий (ПНП) в детской неврологической практике представляет чрезвычайно актуальную и сложную задачу, влияющую на выбор адекватных терапевтических подходов к лечению каждого больного. Своевременное установление точной нозологической формы ПНП особенно важно с учетом того обстоятельства, что для ряда форм ПНП с типичными аутоиммунными механизмами развития болезни в настоящее время разработаны эффективные методы иммуномодулирующего лечения. Последние позволяют достичь выраженного положительного клинического эффекта, в большинстве случаев определяют оптимистичный прогноз и предотвращают снижение качества жизни. К подобным формам ПНП относится хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП (ХВДП) [1, 2]. Диагностические признаки этого заболевания хорошо известны и опираются прежде всего на клинические критерии, разработанные в 1991 г. специальным субкомитетом Американской академии неврологии [3]. В 2011 г. были опубликованы диагностические критерии ХВДП, принятые Европейской федерацией неврологических сообществ (EFNS), которые облегчают диагностику и предлагают стандарты терапии [4].

Знание перечисленных критериев обычно не вызывает диагностических сложностей у подготовленного специалиста в случаях типичного клинического течения ХВДП, чего нельзя сказать об атипичных формах болезни. Во всех ситуациях необходимо отличать идиопатическую ХВДП от симптомокомплекса ХВДП. При последнем требуется исключить большой спектр фенокопий данного заболевания, имеющих иную этиологическую основу: порфирийную ПНП, уремическую ПНП, паранеопластические ПНП, ПНП, ассоциированную с гаммапатией неопределенного значения, парапротеинемические ПНП, ПНП при гепатитах и системных заболеваниях (системная красная волчанка), ПНП при рассеянном склерозе, диабетическую ПНП и некоторые другие редкие формы. Дифференциальная диагностика подобных вариантов заболевания может быть крайне сложной, поэтому приводим пример из собственной клинической практики.

Клинический случай Пациентка А., 15 лет, находилась на лечении в Центре психоневрологии и реабилитации детей с двигательными нарушениями ЦДКБ ФМБА России в период с 5 апреля по 18 мая 2012 г., поступила впервые. Из анамнеза: 01.02.12 перенесла острую респи-

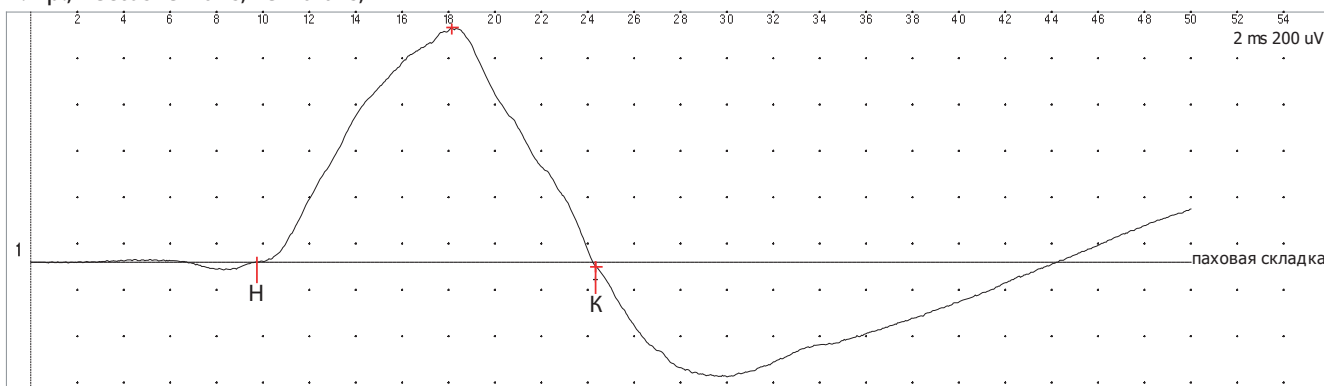
раторную вирусную инфекцию и через 2 нед почувствовала слабость в проксимальных отделах ног, стала жаловаться на утомление при ходьбе, из-за слабости в бедрах периодически отмечались падения, в дальнейшем стала замечать постепенное похудение в бедрах, особенно в их дистальных отделах. В течение 1,5 мес к врачу не обращалась. Последние 4,5 года страдает сахарным диабетом (СД) 1-го типа, наблюдается специалистами Эндокринологического научного центра РАМН; на фоне инсулинотерапии достигнута относительно удовлетворительная компенсация по уровню гликемии. Поступила в состоянии средней тяжести. Положение пациентки активное, телосложение правильное, питание умеренное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки без каких-либо высыпаний. Тонзиллярные миндалины расположены в лакунах, не увеличены. Видимых скелетно-суставных деформаций не обнаружено, объем движений в суставах полный. Сердечно-легочная деятельность не нарушена, частота дыхания — 20 в 1 мин, сердцебиения — 90 в 1 мин. Артериальное давление в пределах нормативных величин — 110/80 мм рт.ст. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной системы без патологических отклонений. Пациентка в ясном сознании, в месте и времени ориентирована правильно. Общезеркальных и оболочечных знаков нет. Интеллектуальное развитие и когнитивные функции хорошие. Наблюдалась легкая аффективная неустойчивость. Краниальные нервы интактны. В двигательной сфере обращает внимание паретическая походка за счет слабости мышц бедер до 3 баллов, больше слева. Изолированная атрофия мышц бедер, особенно заметная в их дистальных отделах, больше слева при сохраненном объеме мышц голени. Встает со стула и кушетки с использованием приемов Говерса. Сила в мышцах рук и плечевом поясе — 5 баллов, в мышцах голени также практически до 5 баллов. Отмечаются арефлексия коленных рефлексов, снижение и быстрая истощаемость ахилловых и подошвенных рефлексов. Рефлексы с сухожилий двуглавой и трехглавой мышц плеча, карпо-радиальные рефлексы достаточны. Брюшные рефлексы вызываются. Нарушений поверхностной, глубокой, сложных видов чувствительности не определяется. В позе Ромберга (простой и усложненной) устойчива, пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет адекватно.

Таким образом, у подростка наблюдалась клиническая картина локального поражения мышц проксимальных отделов ног с острым дебютом патологического процесса и постепенным монофазно-прогредиентным течением заболевания. Проведен комплекс инструментальных и лабораторных методов исследования. Учитывая избирательность поражения четырехглавых мышц бедер, выполнили магнитно-резонансную томографию пояснично-крестцового отдела, не выявившую органических изменений со стороны спинного мозга и спинномозговых корешков на исследуемом уровне. Исследования церебро-спинальной жидкости не было про-

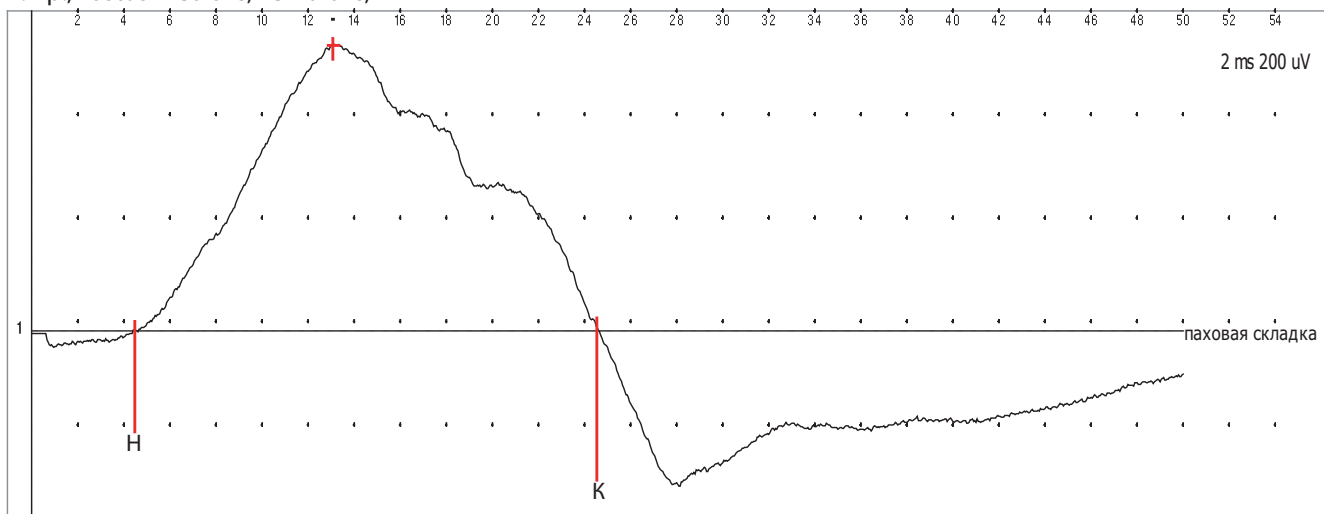
ведено, так как родители девочки не дали согласия для проведения люмбальной пункции.

При электронейромиографическом исследовании обнаружены признаки негрубого демиелинизирующего поражения большеберцовых нервов: амплитуда негативной части максимального моторного ответа (М-ответа) при стимуляции большеберцовых нервов в дистальной точке составила 6,3 мВ слева и 11 мВ справа (норма 3–10 мВ). Резидуальная латентность 1,0 мс справа и 2,16 мс слева (норма < 2 мс). Дистальная латентность М-ответа составила справа 3,55 мс, слева — 4,45 мс. Скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам большеберцовых нервов на отрезке предплюсна — подколенная ямка составила 37,8 м/с справа и 39,2 м/с слева, что чуть ниже границы нормативной величины для этого нерва (не менее 40 м/с). Отмечено увеличение хронодисперсии (разница в минимальной и максимальной латентностях) латентных периодов F-волн до 20,2 мс справа и 31,9 мс слева, что указывало на значительное замедление проведения по отдельным миелинизированным двигательным волокнам в составе большеберцовых нервов. Как известно, этот тест является более чувствительным для оценки проводящей функции моторных волокон, чем СРВ. При тестировании моторных волокон бедренных нервов (стимуляции в области пупартовой связки и регистрации М-ответа с прямой и медиальной головок четырехглавой мышцы бедра) определено значительное (примерно в 2 раза) снижение СРВ до 32,6–32,8 м/с при норме $70 \pm 7,8$ м/с [5]. Зафиксировано снижение амплитуды и дефигурация М-ответов, что обусловлено неравномерным возбуждением групп мышечных волокон (рис. 1). Амплитудные характеристики М-ответов и СРВ по моторным волокнам срединных нервов соответствовали нормативным параметрам, что соответствовало интактности мускулатуры рук. При локальном игольчатом исследовании с прямой головки четырехглавой мышцы бедра справа регистрировалась спонтанная активность, представленная несинхронизированными потенциалами фасцикуляций амплитудой до 600 мкВ и длительностью до 10 мс при отсутствии потенциалов фибрилляций и положительных острых волн. Анализ морфофункциональной организации двигательных единиц (ДЕ) показал доминирование единиц увеличенной амплитуды (рис. 2), сдвиг гистограммы распределения ДЕ по амплитуде и количеству фаз и турнов вправо. Амплитуда 75 % ПДЕ превышала 1 мВ. Средняя длительность ПДЕ была уменьшена на 16,7 %. При этом зарегистрировано 10 «выпадающих» ПДЕ, длительность которых была уменьшена на 13 % и более от нормативной величины. Гистограмма отличалась «растянутостью», что соответствовало признакам IIIa стадии денервационно-реиннервационного процесса [6] и отражало как идущие процессы денервации, так и процессы компенсаторной реиннервации в исследуемой мышце. Таким образом, у больной обнаружены убедительные признаки текущей преимуществен-

1. пр., Rectus femoris, Femoralis, L2-L4



2. пр., Vastus medialis, Femoralis, L2-L4



Параметры М-ответа и СВВ

N	Точка стимуляции	Латентность, мс	Длительность, мс	Амплитуда, мВ	Расстояние, мм	Скорость, м/с	Стимуляция, мА
1	Паховая складка	9,75	14,6	1,03	320	32,8	34
2	Паховая складка	4,45	20,1	0,55	145	32,6	84

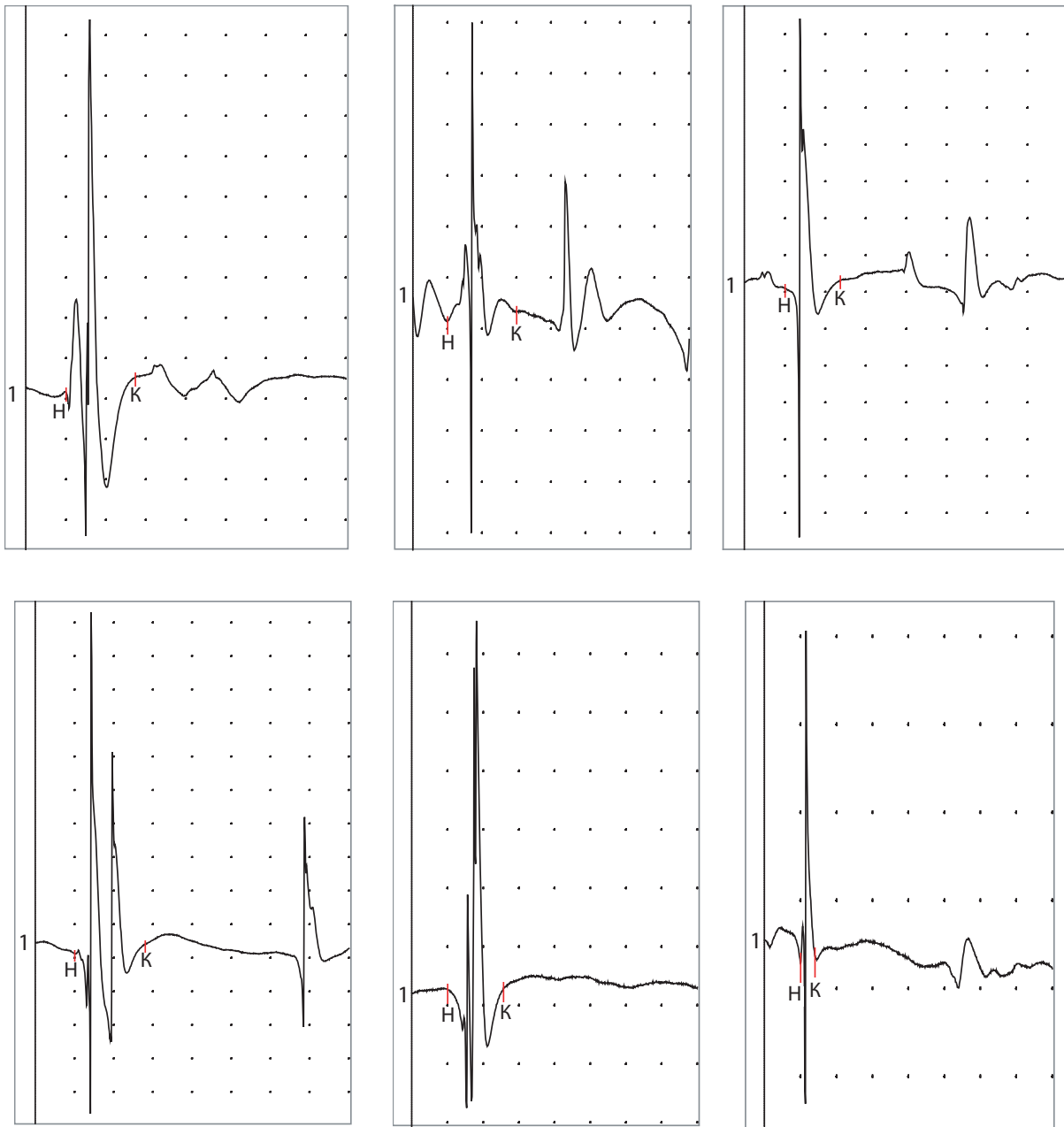
Рис. 1. Проводящая функция моторных волокон бедренных нервов у пациентки А. Значительное снижение СВВ по моторным волокнам, увеличение показателей латенции, дефигурация и снижение амплитуды максимальных М-ответов

но проксимальной моторной демиелинизирующей ПНП, которую можно квалифицировать как люмбосакральную моторную полиневропатию (ЛСМП).

Дифференциальная диагностика включала ряд конкурирующих заболеваний, а с учетом течения СД 1-го типа прежде всего диабетическую ПНП. Диабетическая ПНП обычно встречается в наиболее частом варианте симметричной дистальной сенсорной ПНП. Этот вид ПНП зависит от длительности течения СД и тяжести гипергликемии. В клинической картине доминируют разнообразные чувствительные нарушения (изменения болевой, температурной, тактильной рецепции, парестезии, дизестезии, гиперпатии), тогда как двигательные расстройства минимальны и обычно ограничиваются легкой слабостью и атрофией мышц стопы. У нашей пациентки течение СД 1-го типа было относительно доброкачественным, «стаж болезни» был небольшим,

уровень гликемии находился в приемлемых значениях, а каких-либо сенсорных и вегетативных расстройств не отмечалось. Показатель гликозилированного гемоглобина не превышал 9,2 %, что также свидетельствовало об удовлетворительной терапевтической компенсации СД. Наибольшие трудности заключались в исключении симметричной проксимальной моторной невропатии и асимметричной невропатии (диабетической амиотрофии). Эти формы ПНП являются очень редкими. Первая, как правило, возникает у больных с инсулиннезависимым СД, чаще развивается у пациентов зрелого и пожилого возраста при длительном течении заболевания. Для диабетической амиотрофии характерны интенсивные жгучие, а также тупые и глубинные боли по передней поверхности бедра или в поясничной области в дебюте ПНП. Затем начинают доминировать двигательные расстройства [7]. Таким образом, наличие диабетической

M. rectus femoris sin., Femoralis, L2–L4



Параметры ПДЕ у пациентки Г.А. M. rectus femoris sin., Femoralis, L2–L4

Длительности ПДЕ

Мин. длительность, мс	Макс. длительность, мс	Средн. длительность, мс	Норма, мс	Отклонение длительности, %	Стадия денервационно-реиннервационного процесса
2	13	8,51	10,2	-16,5	IIIa

Амплитуды ПДЕ

Мин. амплитуда, мкВ	Макс. амплитуда, мкВ	Средн. амплитуда, мкВ	Норма, мкВ	Отклонение амплитуды, %	Амплитуда > 1 мВ, %	Полифазная, %	Политурная, %
442	3322	1663	475	+250	75	15	45

Рис. 2. Некоторые характерные ПДЕ пациентки А. Развертка экрана: горизонтальная – 2 мс/деление, вертикальная – 200 мкВ/деление

амиотрофии и симметричной проксимальной моторной невропатии диабетической природы у пациентки было отвергнуто. Монофазное прогрессирующее течение ПНП в продолжение более 2 мес позволило исключить острую воспалительную демиелинизирующую ПНП, или синдром Гийена–Барре.

Отсутствие типичного кожного синдрома (периорбитальной гелиотропной эритемы, капиллярита, хейлита), воспалительных сдвигов в гемограмме, нормальные значения ферментов мышечного цитолиза (активность лактатдегидрогеназы 230,0 Ед/л, креатинфосфокиназы 67,8 Ед/л), отсутствие характерного первично-мышечного паттерна при локальной игольчатой электромиографии позволили исключить наличие дерматомиозита. Нормальный уровень аутоантител к ядерным антигенам и антигенам к двуспиральной ДНК исключили системную красную волчанку. Уровни иммуноглобулинов сыворотки крови не отличались от нормативных величин.

Предполагая атипичное течение ХВДП с локальными моторными проявлениями, приняли решение о начале иммуносупрессивной терапии *ex vivo* при отсутствии значимых эндокринологических противопоказаний. В течение первых 3 дней проведена пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 1500 мг препарата на курс. Затем, сразу же после окончания инфузий, назначен преднизолон в дозе 40 мг по ежедневной схеме *per os* (около 0,8 мг/кг/сут). Симптоматическая терапия включала α -липоевую кислоту (тиогамму) 0,6 утром, аевит в возрастной дозе, внутримышечные инъекции комплигама (2,0 мл) (комплекс витаминов группы В) и церетона (4,0 мл) по 10 инъекций каждого препарата. Проводилась сосудистая (трентал 150 мг/сут) и мягкая анксиолитическая (персен) терапия. Базисная инсулинотерапия включала анидру 8–15 Ед 3 раза в день подкожно и лантус до 23–25 Ед подкожно на ночь. Через 3 нед от момента поступления больной в стационар при наметившейся стабилизации клинических симптомов присоединены физические методы реабилитации: роботизированная механотерапия на комплексе «Мотомед» и стимулирующий массаж ног с акцентом на мышцы бедер. На фоне проведенного лечения к моменту выписки из стационара отмечается явная тенденция к улучшению двигательных функций: увеличился темп ходьбы, возросла мышечная сила в бедрах, стала лучше вставать со стула, не отмечается неконтролируемых падений при ходьбе. Однако сохраняются мышечные амиотрофии в четырехглавых мышцах бедер. Рекомендовано продолжать терапию кортикостероидами в прежней дозе (40 мг/сут). Осмотр в катамнезе через 1,5 мес после выписки и амбулаторного лечения кортикостероидами показал практически полное восстановление двигательных функций и мышечной силы, отсутствие даже минимального двигательного дефицита у пациентки, исчезновение мышечных амиотрофий. Девочка вела активный образ жизни, занималась на велотренажере и шаговом тренажере (степпере) в домашних условиях. Спустя

2,5 мес от начала стероидной терапии нами было принято взвешенное решение о начале медленного снижения дозы преднизолона (по 10 мг каждые 2 нед с постепенным переходом от ежедневной схемы на альтернирующую схему приема препарата через день). Поддерживающую дозу 10 мг преднизолона через день далее было рекомендовано принимать в течение не менее 2 лет с целью избежать рецидивов болезни. Таким образом, стратегия лечения опиралась на широко известные принципы терапии больных ХВДП, а достигнутый результат свидетельствовал в пользу иммунопатологического характера патогенеза болезни.

Обсуждение

Таксономическая позиция ЛСМП в спектре иммунозависимых приобретенных ПНП представляет несомненный практический и академический интерес. Нами были проанализированы публикации по данной теме, представленные в Medline, за последние 15 лет. Особенно значимой является проблема дифференциальной диагностики и взаимосвязи ЛСМП и атипичных форм диабетической ПНП. R. Freeman в своей статье акцентирует внимание на том, что далеко не каждая ПНП, развивающаяся у больных СД, имеет диабетическую этиологию. От 10 до 50 % взрослых пациентов с СД могут страдать от токсической ПНП, обусловленной медикаментозной терапией или приемом алкоголя, ПНП при почечной недостаточности, V_{12} -дефицитной ПНП, ХВДП или наследственной ПНП [8]. Н. Azhary и соавт. дополняют возможный регистр дифференциальной диагностики гипотиреоидной ПНП, с целью исключения которой требуется определение уровня гормонов тиреоидного спектра, а также ПНП, развивающихся при дефиците питания [9]. S. Jann и соавт. отмечают, что ХВДП у пациентов с СД развивается существенно чаще, чем в общей популяции. Так, среди 198 пациентов с СД у 16 (8 %) клиническая картина ПНП соответствовала диагностическим критериям ХВДП. Более чем 3-летний период наблюдения за такими пациентами показал хорошее восстановление двигательных и чувствительных функций в ответ на пульс-терапию внутривенным высокоочищенным иммуноглобулином. Только у половины из этих больных через 2,5 года от начала лечения сохранялись негрубые дистальные сенсорные расстройства, представленные парестезиями при отсутствии невропатической боли [10]. D.R. Auуar и K.R. Sharma указывают, что ХВДП у больных СД часто протекает под маской диабетической ПНП. Правильной диагностике в данной ситуации помогает адекватная интерпретация клинических симптомов. Наличие прогрессирующего симметричного или асимметричного моторного дефицита, а также сенсорных нарушений у пациентов с контролируемым течением СД, как и повышенный уровень белка в цереброспинальной жидкости – нетипичные для диабетической

ПНП признаки [11]. Отличить ХВДП от диабетической ПНП у пациентов с СД может помочь определение уровня активности металлопротеиназы-9 в биоптате чувствительного периферического нерва (*n. suralis*): при ХВДП он повышен [12]. Р. Lozeronet и соавт., исследовав группу, состоящую из 100 больных СД, сопровождающимся ПНП, пришли к заключению, что существует около 18 различных причин развития ПНП: у 74 % больных ПНП (диабетическая и проксимальная моторная) была обусловлена течением СД, тогда как у остальной 1/3 пациентов ПНП вообще не была патогенетически связана с СД. ХВДП наблюдалась у 9 % больных. Ее диагностике способствовали следующие признаки: наличие короткого временного интервала между диагностикой СД и началом ПНП, раннее развитие двигательного и особенно асимметричного двигательного дефицита и генерализованная арефлексия сухожильных рефлексов. Перечисленные симптомы нехарактерны для диабетической ПНП [13].

Люмбосакральная диабетическая полирадикулоневропатия (диабетическая амиотрофия) является достаточно хорошо известным клиническим синдромом, обычно ассоциированным с СД 2-го типа, и сопровождается значительной потерей массы тела. Люмбосакральная ПНП недиабетической природы привлекает внимание неврологов значительно меньше. Обе формы характеризуются монофазным течением и сопровождаются длительной невропатической болью и мышечной слабостью, в ряде случаев приводящей к обездвиженности и необходимости использовать для передвижения кресло-каталку. Хотя при этих заболеваниях доминирует поражение моторных нервов, может наблюдаться вовлечение чувствительных и вегетативных волокон. Патоморфологические исследования обнаруживают процессы ишемического повреждения в сочетании с микроваскулитом, захватывающим как собственно нервное волокно, так и периневрий. Обе формы хорошо отвечают на иммуномодулирующую терапию и, по мнению P.J. Dyck и A.J. Windebank, их следует отличать от ХВДП [14, 15]. Аналогичные взгляды в отношении люмбосакральной ПНП изложены в работе М.К. Pascoe и соавт. Авторами успешно вылечено 12 пациентов с люмбосакральной ПНП на фоне СД. В терапевтической схеме применялись кортикостероиды, иммуноглобулин или плазмаферез. В группе из 29 пациентов с аналогичными клиническими проявлениями, которые не были подвергнуты иммуносупрессивной терапии, восстановление двигательных функций было медленным и, как правило, неполным [16]. С подобной трактовкой таксономической позиции ЛСМП не согласны А.А. Amato и R.J. Varohn, которые считают, что следует различать 2 варианта диабетической люмбосакральной полирадикулоневропатии:

1) более частый вариант асимметричной болезненной ПНП (диабетическая амиотрофия);

2) редкий симметричный вариант ПНП, который не сопровождается невропатической болью.

Оба варианта положительно отвечают на терапию кортикостероидами, внутривенным иммуноглобулином или плазмаферезом, что подчеркивает их близкую иммунопатогенетическую основу. Второй, «безболевого», вариант люмбосакральной ПНП рассматривается этими исследователями в рамках одного из возможных клинических вариантов ХВДП. Отмечено, что какие-либо специфические клинические, лабораторные и электромиографические паттерны, которые могли бы явиться предикторами успеха иммуносупрессивной терапии, в когорте этих больных отсутствуют [17].

Продемонстрированный клинический случай ЛСМП является ярким подтверждением подобной клинической позиции и служит доводом в пользу некоторой либерализации критериев диагностики ХВДП. Аналогичного мнения придерживаются F.T. Rotta и соавт. Исследователи считают, что диагностически достоверные случаи ХВДП отличаются выраженным клиническим полиморфизмом. Наблюдая большую группу из 87 пациентов с ХВДП (63 мужчины и 24 женщины) с переменным сроком дебюта болезни (4–84 года), авторы работы установили, что классический типичный вариант течения болезни наблюдался примерно у половины (54 %) больных. Дистальные моторные нарушения преобладали у 17 %, а 15 % пациентов имели исключительно сенсорные расстройства. У 7 (8 %) больных определялась значительная асимметрия симптомов, у 8 % картина ПНП сочеталась с признаками церебральной демиелинизации, у 5 % пациентов были вовлечены краниальные нервы. Лишь у 1 % пациентов с ХВДП отмечалась утрата мышечной силы исключительно в мышцах ног, что предполагает ЛСМП. Авторами публикации сделан вывод о наличии широких границ клинических проявлений ХВДП и целесообразности пересмотра критериев диагностики этого заболевания. Среди критериев должен обязательно присутствовать и такой важный признак, как степень положительного ответа пациентов на иммуносупрессивную терапию [18]. Клиническую и патогенетическую идентичность ряда случаев ЛСМП и ХВДП обсуждают D.A. Krendel и соавт., также признавая важным диагностическим объединяющим критерием этих заболеваний положительный терапевтический эффект кортикостероидов, иммуноглобулина, плазмафереза и цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн) [19].

В завершение обсуждения следует еще раз акцентировать внимание на том обстоятельстве, что ЛСМП у больных с СД 1-го типа, на наш взгляд, может рассматриваться в рамках клинического полиморфизма ХВДП ввиду близких патогенетических иммунозависимых механизмов развития. ЛСМП не считается вариантом течения диабетической ПНП и по сути является очень редким «недиабетическим вариантом»

ПНП у больных с СД. Такое положение представляется принципиально важным, поскольку позволяет проводить патогенетически обоснованное и, главное, эффективное иммуносупрессивное лечение у таких пациентов, добиться полного регресса двигательных нарушений и предотвращает снижение качества жизни. Опираясь на данные литературы и собственный опыт, мы считаем оправданным проведение пробной

терапии кортикостероидами у всех пациентов с клинической картиной ЛСМП, так же как это уже принято практическими неврологами при подозрении на ХВДП. Довольно значимым в связи с демонстрируемым случаем и анализом доступных публикаций представляется решение дискуссионного вопроса о разумной либерализации диагностических критериев ХВДП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куренков А.Л., Никитин С.С., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. *Нервно-мышечные болезни* 2012;2:40–51.
2. Аверочкин А.И., Мозолевский Ю.В., Штульман Д.Р. Заболевания периферической нервной системы. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство*. В 2 т. Под. ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. С.460–570
3. Quvrier R.A., McLeod J.G., Pollard J.D. *Peripheral neuropathy in childhood*. Mac Keith press. Sydney, Australia. 1999.
4. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D.M., Bouche P. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin (eds.). *European Handbook of Neurological Management*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2011. P. 333–342.
5. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново: ИПК «ПресСто», 2010.
6. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, 1997.
7. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
8. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9(6):423–31.
9. Azhary H., Farooq M.U., Bhanushali M. et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010;1;81(7):887–92.
10. Jann S., Bramero M.A., Facchetti D., Sterzi R. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(1):70–3.
11. Ayyar D.R., Sharma K.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2004;4(6):409–12.
12. Jann S., Bramero M.A., Beretta S. et al. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP. *Neurology* 2003;61(11): 1607–10.
13. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol* 2002;249(5):569–75.
14. Dyck P.J., Norell J.E., Dyck P.J. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain* 2001;124(Pt 6):1197–207.
15. Dyck P.J., Windebank A.J. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002;25(4):477–91.
16. Pascoe M.K., Low P.A., Windebank A.J., Litchy W.J. Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1997;72(12):1123–32.
17. Amato A.A., Barohn R.J. Diabetic Lumbosacral Polyradiculoneuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3(2):139–46.
18. Rotta F.T., Sussman A.T., Bradley W.G. et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2000;173(2):129–39.
19. Krendel D.A., Costigan D.A., Hopkins L.C. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995;52(11):1053–61.

Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение

Н.П. Котлукова¹, С.В. Михайлова², Т.М. Букина³, Е.Ю. Захарова³

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

² ФГБУ РДКБ Минздрава России;

³ ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва

Контакты: Наталья Павловна Котлукова natali130@yandex.ru

Болезнь Помпе является редким (орфанным) наследственным заболеванием, которое относится к лизосомным болезням накопления и может рассматриваться как сердечный гликогеноз II типа, а также как тяжелое нервно-мышечное заболевание или метаболическая миопатия. Выявляемость данной патологии среди врачей различного профиля крайне низкая, что обусловлено как редкостью патологии, так и клинико-генетическим полиморфизмом заболевания. Наиболее тяжелая форма болезни Помпе – младенческая (инфантильная). Она характеризуется прогрессивностью течения и летальным исходом в течение первого года жизни. Возможность проведения фермент-заместительной терапии при данном заболевании, позволяющая улучшить прогноз и качество жизни пациентов, определяет актуальность ранней диагностики болезни Помпе.

В статье описываются клиника, современные методы диагностики и лечения инфантильной формы болезни Помпе. Представлен собственный опыт диагностики и лечения младенческой формы болезни Помпе на основании демонстрации 3 клинических случаев заболевания. Обсуждаются особенности каждого ребенка, подтверждающие клинико-генетическое разнообразие данной патологии.

Ключевые слова: болезнь Помпе, младенческая форма, активность фермента, мутации, фермент-заместительная терапия

Infantile Pompe disease: Clinical picture, diagnosis, and treatment

N.P. Kotlukova¹, S.V. Mikhailova², T.M. Bukina³, E.Yu. Zakharova³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; ³Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pompe disease is a rare inherited disease that belongs to lysosomal accumulation diseases and can be considered as cardiac glycogenosis type II, as well as a severe neuromuscular disease or metabolic myopathy. Physicians of different specialties very rarely identify this pathology, which is due to both its rarity and clinical and genetic polymorphism. Infantile Pompe disease is the severest form. It is characterized by a progressive pattern and a fatal outcome during the first year of life. The possibility of performing enzyme replacement therapy for this disease, which can improve the prognosis and quality of life of patients, makes the early diagnosis of Pompe disease urgent.

The paper describes the clinical presentation of infantile Pompe disease and current methods for its diagnosis and treatment. The authors give their experience in diagnosing and treating infantile Pompe disease, by demonstrating 3 cases of the disease. The characteristics of each infant, which confirm the clinical and genetic variety of this pathology, are discussed.

Key words: Pompe disease, infantile form, enzyme activity, mutations, enzyme replacement therapy

Введение

Болезнь Помпе (БП) – редкое (орфанное) ауто-сомно-рецессивное заболевание. Классифицируется как лизосомная болезнь накопления после открытия Chrisiande Dube клеточных органелл – лизосом и обнаружения Henry-Gery Нерс связи между причиной этой болезни и наследственным дефицитом фермента α -1,4-глюкозидазы или кислой мальтазы в лизосомах. Недостаточность данного фермента приводит к внутрилизосомному накоплению гликогена. БП в равной степени можно рассматривать как нейромышечное заболевание, метаболическую миопатию и сердечный гликогеноз II типа. Редкость патологии, а также выраженный клинический и генетический полиморфизм затрудняют ее своевременную диагностику [1–6].

Эффективность патогенетического лечения, разработанного для БП, тесно связана со временем постановки диагноза. Поэтому очевидно, что ранняя диагностика БП важна не только для медико-генетического консультирования, она также имеет принципиальное значение для своевременного начала патогенетической терапии, положительно влияя на продолжительность и качество жизни пациентов.

Эпидемиология, генетика и основные механизмы патогенеза

Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1:40 000 [7]. В зависимости от страны и этнической принадлежности частота БП колеблется от 1:14 000 до 1:300 000 [8]. Младенческая (ювенильная) форма

БП довольно часто встречается среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослая форма заболевания — в Голландии. Частота встречаемости БП в России неизвестна.

Ген, кодирующий кислую мальтазу (*GAA*), картирован на хромосоме 17q25.2-q25.3 [9, 10]. Он состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Ген *GAA* кодирует белок — кислую α -1,4-глюкозидазу, относящуюся к группе лизосомальных гидролаз. Фермент кислая α -1,4-глюкозидаза синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивает деградацию гликогена. Недостаточность данного фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее подвержены этому процессу сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура [1, 11].

В настоящее время в гене *GAA* описано 360 патогенных мутаций, приводящих к развитию БП, а также большое число полиморфных вариантов. Существует широкое клиническое меж- и внутрисемейное разнообразие заболевания. Активно изучаются его генофенотипические корреляции. Внутри одной семьи с одинаковыми патогенными мутациями описаны больные как с младенческой, так и с взрослой формами заболевания. Показано, что миссенс-мутации и мутации сплайсинга в гене *GAA* могут приводить как к полному, так и к частичному снижению активности фермента, что обуславливает развитие как ранней, так и поздней форм БП [12, 13]. В некоторых случаях удалось установить четкие генофенотипические корреляции. Так, при младенческих формах нонсенс-мутации практически всегда сочетаются с нулевой активностью фермента α -1,4-глюкозидазы. Например, нонсенс-мутация p.Arg854Ter, часто встречающаяся у африканцев или афроамериканцев, сопряжена с ранним началом и тяжелым клиническим фенотипом болезни. Голландскими исследователями было показано, что делеции в 18-м экзоне гена БП (с.2481+102_2646+31del; с.2482_2646del) коррелируют с развитием тяжелой младенческой формы заболевания, а мутация с.33613T>G нередко обнаруживается у пациентов с поздней формой БП и не встречается при младенческой форме [11, 14, 15].

Клинические проявления

По тяжести и срокам манифестации клинических фенотипов при БП различают младенческую (инфантильную, или раннюю) и позднюю (юношескую и взрослую) формы заболевания [5]. Редко встречается внутриутробная форма БП, которая характеризуется неиммунной водянкой плода с его возможной антенатальной гибелью из-за развития тяжелой сердечной недостаточности.

Младенческая форма БП манифестирует в первые месяцы жизни с развития симптомокомплекса «вялого ребенка», который характеризуется диффузной мышечной гипотонией, сухожильной гипорефлексией, бульбарным синдромом и прогрессирующим течением.

Несмотря на мышечную слабость, наблюдается псевдогипертрофия, преимущественно икроножных мышц, которые при пальпации обычно имеют плотную консистенцию. Часто у таких пациентов наблюдаются нарушения вскармливания в виде дисфагии в результате слабости мышц глотки, гортани и языка. Нередким симптомом болезни являются хронический аспирационный синдром и/или аспирационные пневмонии, что связано с прогрессирующей слабостью межреберных мышц и диафрагмы. Более чем у половины больных также отмечается макроглоссия, умеренная гепатомегалия или их сочетание [5]. Нередко у таких пациентов ко 2-му полугодю жизни развивается выраженная кардиомегалия, которая с возрастом продолжает прогрессировать. Накопление гликогена в миокарде вызывает утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП). В результате возникает вторичная метаболическая гипертрофическая кардиомиопатия с нарушением функции миокарда по рестриктивному типу, которая постепенно может трансформироваться в дилатационную кардиомиопатию с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. При некоторых вариантах младенческой формы БП слабость скелетных мышц выражена более существенно, чем слабость сердечной мышцы. Довольно часто встречается вторичный фиброэластоз эндокарда [1–3].

У больных с младенческой формой БП часто наблюдаются ателектазы легких, в том числе нижней доли левого легкого из-за сдавливания левого главного бронха гипертрофированным сердцем. Частые инфекции дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) служат причиной поступления пациентов в инфекционные стационары. Тревожными и опасными симптомами являются респираторные нарушения, возникающие у больных во сне по типу апноэ/гипопноэ со снижением оксигенации крови. Проявления бронхообструкции не типичны для БП. Бронхиальная астма может развиваться у пациентов с наследственной предрасположенностью к данной патологии [5]. Для купирования симптомов дыхательной недостаточности применяются различные методы респираторной поддержки (аппараты SiPAP, ViPAP), включающие интубацию и подключение к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Пациентам, постоянно находящимся на ИВЛ, проводится трахеостомия. В менее тяжелых случаях необходима частая санация носоглотки и верхних дыхательных путей, проведение массажа и физиотерапевтических процедур для предотвращения застойных явлений в легких. Ослабленным детям грудного возраста показана постановка назогастрального зонда с целью предотвращения развития гипотрофии и аспирации, обусловленной имеющейся дисфагией во время вскармливания.

В крови повышается уровень креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие

фрагментации миофибрилл. Электрокардиография регистрирует укороченный интервал P–R, нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS. Эти признаки типичны для заболевания, что позволяет отличить его от других кардиомиопатий. Младенческая форма БП, дебютирующая на первом году жизни, характеризуется быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от развития сердечно-легочной недостаточности или инфекций дыхательных путей обычно в течение первого года жизни.

В отличие от инфантильных форм, поздние формы БП развиваются в любом возрасте старше первого года жизни. Ювенильный, или «мышечный», вариант характеризуется более поздней манифестацией (детский или юношеский возраст), более мягким течением и преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Патология сердца часто не вызывает жалоб и требует динамического наблюдения. Гепатомегалия встречается гораздо реже, в единичных случаях — макроглоссия.

Взрослый вариант болезни характеризуется манифестацией болезни в возрасте 20–50 лет, медленно прогрессирующей проксимальной миопатией и/или симптомами дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Развиваются бульбарные нарушения — дисфония и дизартрия. По мере прогрессирования болезни у пациентов исчезает способность к самостоятельному передвижению, они не могут обходиться без ИВЛ. Дыхательная недостаточность является причиной тяжелой инвалидизации и высокой летальности при этой форме болезни. Наличие дыхательной недостаточности характерно для 1/3 взрослых пациентов.

Возраст смерти при БП варьирует от раннего детского до пожилого и зависит от скорости прогрессирования болезни, степени вовлечения дыхательных мышц и присоединения интеркуррентных легочных инфекций.

Клинический полиморфизм заболевания в первую очередь определяется степенью остаточной активности фермента и типом мутации. Имеет место обратная корреляция между возрастом дебюта болезни и уровнем остаточной активности фермента α -1,4-глюкозидазы. Остаточная активность фермента при инфантильной форме составляет примерно 1% от нормы и достигает 40% от нормы при поздно дебютирующих вариантах.

Диагноз БП может быть верифицирован прижизненно на основании патогномичного клинического симптомокомплекса и своевременного биохимического и медико-генетического обследования, включающего энзимодигностику с определением активности α -1,4-глюкозидазы в крови и методы ДНК-анализа.

Открытие клеточных поверхностных рецепторов, участвующих в транспортировке лизосомных ферментов в ткани-мишени, сделало возможным при некото-

рых видах лизосомных болезней накопления проведение фермент-заместительной терапии (ФЗТ). Такое лечение в настоящее время доступно при болезнях Гоше, Фабри и мукополисахаридозах I типа (синдром Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе), II типа (синдром Хантера), VI типа (синдром Марото–Лами). Применяется субстратредуцирующее лечение при болезни Ниманна–Пика (тип С). ФЗТ рекомбинантной человеческой альфа-1,4-глюкозидазой, разработанной с помощью методов генной инженерии, проводится в настоящее время и при БП [16]. Накоплен достаточно большой опыт применения ФЗТ при БП за рубежом, в то время как в России всего несколько детей первого года жизни с инфантильной формой БП получали или получают данный вид лечения.

Ниже мы представляем демонстрацию из 3 клинических случаев инфантильной формы БП.

Клинический пример 1. Миша С., 5 мес. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с анемией и нефропатией в I и II триместрах. У отца пробанда — гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Роды срочные, быстрые, осложненные тугим однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Безводный промежуток — 5 ч. Масса тела при рождении 3480 г, длина 54 см, окружность головы (о.г.) 36 см, окружность груди 36 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал после отсасывания слизи. Состояние при рождении средней тяжести за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения центральной нервной системы с элементами возбуждения и общего отека. В возрасте 2 нед поступил в отделение патологии новорожденных Перинатального кардиологического центра ГКБ № 67 в связи с брадикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 80 в 1 мин.



Рис. 1. Миша С., 4 мес. Классический фенотип ребенка с младенческой формой БП

Состояние ребенка при поступлении было тяжелым за счет неврологической симптоматики в виде полного отсутствия двигательной активности, диффузной мышечной гипотонии, спонтанного клонуса стоп, тремора ручек, оперкулярных пароксизмов, гипорефлексии. Умеренно диспластичный фенотип: череп вытянут в передне-заднем направлении, неправильная форма ушных раковин (рис. 1). Дыхание поверхностное, макроглоссия. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось расширение границ относительной сердечной тупости в обе стороны, приглушение тонов сердца, брадиаритмия. Печень: +2,0 см. В результате проведенного обследования у ребенка была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выводного отдела ЛЖ (табл. 1). Показатели нейросонографии демонстрировали наличие выраженной дилатации передних рогов боковых желудочков мозга ($D=12$ мм, $S=10$ мм) и затылочных рогов ($D=S=25$ мм) с быстрым нарастанием размеров окружности головы и отрицательной динамикой показателей нейросонографии. Имел место эпизод фебрильных судорог.

С учетом мышечной гипотонии, брадикардии, макроглоссии, субиктеричного оттенка кожных покровов проведена оценка тиреоидного статуса (тиреотропный гормон, Т3, Т4 в сыворотке крови) и исключен врожденный гипотиреоз. В возрасте 2 мес жизни сохранялся гидроцефальный синдром (о. г. 39,5 см), диффузная мышечная гипотония (голову не держит) и макроглоссия. С этого же возраста ребенок начинает часто болеть (острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты с бронхообструктивным синдромом, бронхолиты, пневмония, осложненная ателектазом нижней доли левого легкого и симптомами сердечно-легочной недостаточности). Имеют место уплотнение и некоторое увеличение объема икроножных мышц. Сохраняются симптомы кардиомегалии и гепатомегалии. В биохимическом

Таблица 1. Толщина миокарда у больных с БП

Пациент	Толщина миокарда МЖП (норма 4–5), мм	Толщина миокарда задней стенки ЛЖ (норма 4–5), мм
Миша С.	9	13,8
Тина Г.	10	15
Ульяна М.	7,7	7,5

Таблица 2. Показатели активности ферментов сыворотки крови у больных с БП

Пациент	АЛТ (норма < 40 Ед/л)	ЛДГ (норма 200–400 Ед/л)	КФК (норма 40–235 Ед/л)
Миша С.	102	1297	554
Тина Г.	200	2050	342
Ульяна М.	138–187	715–779	993–1354

анализе крови обнаруживается повышение уровня трансаминаз (табл. 2). Уровень глюкозы 5,3 ммоль/л. В дальнейшем у ребенка постоянно отмечалась гиперферментемия на фоне нормогликемии. Показатель PQ по электрокардиографическим (ЭКГ) данным – в пределах нормы (0,12 с). В результате дополнительного обследования, включающего проведение электромиографии (ЭМГ), у мальчика были исключены внутриутробные инфекции, патология мотонейронов (спинальная мышечная атрофия), митохондриальная патология и врожденные митохондриальные миопатии. В возрасте 5 мес при прогрессирующем ухудшении состояния проведено определение активности фермента α -1,4-глюкозидазы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ РАМН, выявившее незначительное снижение активности данного фермента, что потребовало дальнейшего проведения ДНК-диагностики с целью уточнения диагноза, впоследствии подтвердившего БП у ребенка (табл. 3 и 4). В возрасте 5 мес 10 дней ребенок умер на фоне тяжелой пневмонии, нарастающей сердечно-легочной недостаточности, инфекционного токсикоза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, микроциркуляторных, метаболических и электролитных нарушений.

По данным патологоанатомического и гистологического исследования у ребенка был подтвержден диагноз гликогеноза II типа (БП) с явлениями кардиомегалии (масса сердца 180 г при норме 36 г), макроглоссии, гепатомегалии за счет отложения гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов, гепатоцитов, мышцах языка, пищевода, желудка, диафрагмы.

Клинический пример 2. Тина Г., 8 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от молодых здоровых родителей, от 2-й беременности (I – м/а), протекавшей с угрозой прерывания на 6–7-й неделе гестации, нефро-

Таблица 3. Показатели остаточной активности фермента α -1,4-глюкозидазы у больных с БП

Показатель	Миша С.	Тина Г.	Ульяна М.
Остаточная активность фермента α -1,4-глюкозидазы в лейкоцитах, %	30	12	13,8

Таблица 4. Выявленные мутации у больных с БП

Пациент	Аллель 1	Аллель 2
Миша С.	c.637Ins G	p.Gly309Arg
Тина Г.	c.1151delC	p.Glu888Ter
Ульяна М.	p.Pro361Leu	p.Arg594Cys

патией в III триместре. Роды на 41-й неделе гестации. Закричала не сразу. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Из родильного дома в связи с тяжестью состояния девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, откуда после лечения была выписана домой с диагнозом: перинатальная церебральная ишемия, задержка психомоторного развития. С учетом неврологической симптоматики в виде выраженной мышечной гипотонии девочка наблюдалась в неврологической клинике «Невромед». В возрасте 6 мес состояние ребенка ухудшилось за счет двусторонней пневмонии, осложненной ателектазом. Выявлена кардиомегалия. В дальнейшем девочка неоднократно находилась в стационарах с диагнозами: миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденный токсоплазмоз.

В возрасте 8 мес ребенок поступил в перинатальный кардиологический центр ГКБ № 67. При поступлении состояние девочки было очень тяжелым. Масса тела снижена (5450 г). Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Череп гидроцефальной формы, макроглоссия. Тахипноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки, жесткое дыхание, выслушивалось множество проводных хрипов. Частота дыхательных движений — 68/мин, ЧСС — 140 уд/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до переднеаксиллярной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум в области верхушки сердца. Печень: +3,0 см. Диффузная мышечная гипотония, голову практически не держит. Поперхивается, кашляет. Самостоятельно не ест, кормится через зонд. Проведенное рентгенологическое исследование выявило наличие ателектаза нижней доли правого легкого. По данным ЭКГ отмечены ускорение атриовентрикулярной проводимости с признаками неполной блокады правой ножки пучка Гиса, нагрузка на левое предсердие и перегрузка обоих желудочков, выраженные изменения трофики миокарда ЛЖ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имела место выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и МЖП, полость ЛЖ уменьшена; относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией 3+, выпот в полости перикарда. Сократимость миокарда не нарушена (фракция выброса ЛЖ — 61%). В биохимическом анализе крови выявлена выраженная гиперферментемия (см. табл. 1), уровень глюкозы в пределах нормы.

Исходя из вышеизложенного, на основании данных анамнеза, клинического осмотра (диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, симптомы недостаточности кровообращения II степени, гепатомегалия, задержка психомоторного развития), результатов проведенного обследования (гиперферментемия в сыворотке крови с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 6 раз выше нормы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 35 раз, ЛДГ в 10 раз, КФК и щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,5 раза, выраженной гипертрофии миокарда, пневмонии, осложненной ателектазом, ускорения атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ) у девочки была заподозрена ин-

фантильная форма БП. Результаты последующей энзимо- и ДНК-диагностики подтвердили предварительный диагноз (см. табл. 3 и 4). Ребенку была назначена симптоматическая терапия сердечной недостаточности, и на фоне улучшения соматического статуса девочка была выписана домой. В дальнейшем она неоднократно поступала в стационары с бронхитами, пневмонией, нарастанием симптомов НК. В возрасте 1 года 2 мес ребенок умер.

Клинический пример 3. Ульяна М., 1 год 5 мес. Жалобы при поступлении в стационар на задержку двигательного и речевого развития.

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с нефропатией во II–III триместрах (пиелонефрит). Роды на 38-й неделе, стимулированные, быстрые (5 ч). Масса тела при рождении 3140 г, длина 50 см, оценка по Апгар — 8/9 баллов. С рождения отмечалась относительная макроглоссия. С 4 мес жизни наблюдалась у невролога по поводу последствий перинатального поражения нервной системы в виде легкой задержки темпов психомоторного и физического развития (голову держит с 4 мес, сидит с 10 мес, ходит с 1 года 1 мес). В возрасте 1 года выявлена ассиметричная килевидная деформация грудной клетки, вторичный сколиоз, миопатический синдром. В 1 год 2 мес при плановом обращении в поликлинику впервые обнаружено увеличение печени до +4,0 см, повышение показателей АЛТ — 225 Ед/л, АСТ — 297 Ед/л, ЛДГ — 811 Ед/л, КФК — 1790 Ед/л в биохимическом анализе крови. По результатам доплер-ЭхоКГ имела место умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП и папиллярных мышц, пролапс митрального клапана с регургитацией 1+, пролапс трикуспидального клапана с регургитацией 1+. В ходе дифференциальной

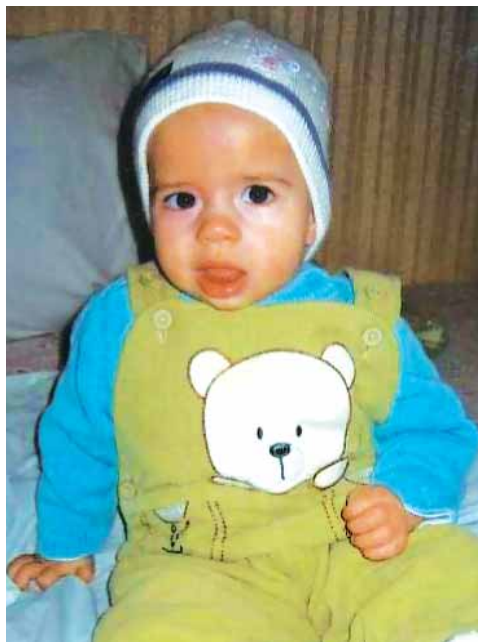


Рис. 2. Ульяна М., 8 мес. БП (до начала ФЗТ)



Рис. 3. Ульяна М. 1,5 года. Гипертрофия миокарда (доплер-ЭхоКГ)

диагностики у девочки были исключены нарушения обмена аминокислот и органических кислот, дефекты митохондриального β -окисления, болезнь Вильсона–Коновалова, врожденный гипотиреоз, недостаточность α -1-антитрипсина, вирусные гепатиты. ЭНМГ позволила выявить первично-мышечный уровень поражения, признаки миелинопатии п. Medianus dex. и sin., аксонопатии – п. Peroneus dex. и sin.

С учетом клинико-анамнестических данных в 2010 г. ребенок был обследован в лаборатории НБО МГНЦ РАМН, где в результате энзимо- и последующей ДНК-диагностики был установлен диагноз БП (см. табл. 3 и 4). В дальнейшем, с марта 2011 г. (в возрасте 1 года 11 мес) в ФГБУ РДКБ ребенку впервые в нашей стране было начато специфическое патогенетическое лечение алглюкозидазой альфа – (в России препарат пока не зарегистрирован) по коллегиальному решению медицинского консилиума ФГБУ РДКБ. По витальным показаниям лечение осуществлялось путем внутривенных капельных инфузий препарата в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед. В настоящее время девочке 3 года. ФЗТ продолжается. На фоне проведения ФЗТ имеет место положительная динамика в виде значительного сокращения размеров печени, увеличения двигательной активности, увеличения словарного запаса, уменьшения гиперсаливации и улучшения общего самочувствия ребенка. При этом существенных изменений в содержании печеночных трансаминаз, ЛДГ и КФК не отмечается.

Обсуждение

Таким образом, все описанные клинические случаи представлены младенческой (инfantильной) формой БП, которую отличает тяжесть состояния и прогрессирующая течения. В то же время у каждого из продемонстрированных пациентов отмечены определенные особенности. Особенность первого клинического случая (Миша С.) заключается в том, что несмотря на типичные клинико-лабораторные прояв-



Рис. 4. Ульяна М., 3 года (спустя 1,5 года от начала ФЗТ)

ления заболевания на этапе специфической энзимодиагностики была выявлена достаточно высокая остаточная активность фермента (30 % от нормы) (см. табл. 3). Несмотря на то, что этот показатель является достаточно высоким и нетипичным для инфантильной формы БП, по настоянию педиатров было принято решение о продолжении диагностики молекулярно-генетическими методами, так как клиническая картина заболевания полностью соответствовала диагнозу БП, а мышечная ткань и культура кожных фибробластов для ферментной диагностики были недоступны. Сложность интерпретации ферментной диагностики, проводимой при определении активности фермента в лейкоцитах крови, заключается в присутствии в лейкоцитах нескольких мальтаз, обладающих сходной субстратной специфичностью, поэтому активность фермента в «пробирке» может быть несколько завы-

шена. Снизить вероятность ложноотрицательных результатов позволяет применение специфических ингибиторов (акарабоза) или исследование активности фермента в культуре кожных фибробластов.

При проведении молекулярно-генетической диагностики обнаружено, что пациент является компаунд-гетерозиготом по мутациям p.Gly309Arg и c.637insG (см. табл. 4). Мутация p.Gly309Arg описана ранее и ассоциирована с тяжелой формой БП. Мутация c.637insG в литературе не описана, но вставка одного нуклеотида приводит к сдвигу рамки считывания и формированию аномального белка, что вероятнее всего также должно ассоциироваться с тяжелой клинической формой БП.

Анализ 2-го клинического случая инфантильной формы БП также типичен. Он демонстрирует тяжесть заболевания по клинико-лабораторным проявлениям, выраженности процессов миоцитолита (см. табл. 1), ускорению атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ за счет отложений гликогена в проводящей системе сердца, метаболической кардиомиопатии, осложненной относительной недостаточностью митрального клапана с регургитацией 3+ и сердечной недостаточностью по бивентрикулярному типу с явлениями гидроторакса (см. табл. 2).

Помимо выраженных сердечных нарушений, ведущими клиническими симптомами являлись диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия, бульбарный синдром, хронический аспирационный синдром с развитием аспирационной пневмонии и ателектаза, преимущественно верхних долей легких. Диагноз был подтвержден в лаборатории НБО МГЦ РАМН биохимическим и молекулярно-генетическим методом (см. табл. 3 и 4). Обнаруженные мутации c.1151delC и p.Glu888Ter ассоциированы с тяжелой формой заболевания. Одна из них приводит к сдвигу рамки считывания, вторая — является нонсенс-мутацией и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона.

Третий клинический случай также демонстрирует сложность диагностики данного заболевания, так как клинические симптомы БП первоначально скрывались под маской перинатального поражения нервной системы. Пациентка развивалась с задержкой двигательного развития, получала курсами реабилитационную терапию с положительным эффектом от проводимого лечения. В возрасте 1 года при обследовании в поликлинике по месту жительства была выявлена гепатомегалия, которая стала причиной дальнейшего обследования больной. Педиатрами и родителями не было заострено внимание на симптоме макроглоссии, которая имела место у ребенка с рождения.

В лаборатории НБО МГЦ РАМН впервые обратили внимание на сочетание характерных клинических симптомов и лабораторных изменений в виде повышения показателей печеночных трансаминаз,

ЛДГ и КФК. Пациентка была осмотрена кардиологом и неврологом, выявившими специфические изменения со стороны сердца и миопатический синдром умеренной степени выраженности. Заподозрена БП, которая была подтверждена биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Таким образом, анализируя анамнестические данные, с уверенностью можно сказать, что у данной больной практически с рождения имели место типичные симптомы БП, характерные для младенческой формы заболевания (см. табл. 1–4).

Мутации, выявленные у 3-й пациентки — p.Arg594Cys и p.Pro361Leu, относятся к миссенс-мутациям и, по данным литературы, ассоциированы с более легкими фенотипами. Вероятно, фермент сохраняет небольшую остаточную активность.

Первые результаты специфического лечения, проводимого в течение года данному ребенку, показали значительное улучшение в психомоторном развитии в виде улучшения мышечного тонуса, увеличения двигательной активности, появления речевой продукции. Однако биохимические показатели существенных изменений не претерпели, что, возможно, связано с еще непродолжительным курсом терапии. Показано дальнейшее динамическое наблюдение за пациенткой.

Заключение

Диагностика НБО сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие (более 600 нозологических форм) затрудняют распознавание многих НБО на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор — необходимость применения разнообразных методических подходов, диагностическая значимость которых неравнозначна. Выбор оптимального пути диагностики НБО возможен только при тесном взаимодействии врача-клинициста и специалиста по лабораторной диагностике.

Подводя итог проведенному клиническому разбору, отметим, что, несмотря на редкость такой патологии, как БП, можно выделить общие клинико-лабораторные симптомы, характерные для младенческой формы данного заболевания. К ним в первую очередь необходимо отнести симптомокомплекс «вялого ребенка», макроглоссию, респираторные проблемы, гепатомегалию, симптомы сердечной недостаточности, повышение мышечных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК.

Болезнь Помпе требует проведения большого дифференциально-диагностического поиска, в ходе которого у пациента необходимо исключать заболевания из группы нейромышечных, митохондриальных и пероксисомных болезней, врожденный гипотиреоз и др. Таким образом, спектр фенотипических проявлений мутаций в гене *GAA* очень широк. В зависимости

от преобладающих симптомов больные могут попасть в поле зрения разных специалистов — неврологов, кардиологов, педиатров, гепатологов, генетиков. При этом каждый из них должен помнить обо всех клинических аспектах болезни, а также о том, что современные методы биохимической и ДНК-диагностики позволяют окончательно верифицировать правильный диагноз.

Прогноз младенческой формы БП неутешителен. Тем не менее с учетом появления ФЗТ данного заболе-

вания сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента. В связи с этим трудно переоценить значимость ранней диагностики БП, необходимой для своевременного назначения терапии. Для детей грудного возраста, имеющих, как правило, наиболее тяжелые варианты течения болезни, это вопрос жизни и смерти, поскольку времени для лечения после установления диагноза остается чрезвычайно мало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтишев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971; с.109–114.
2. Котлукова Н.П. Инfantильная форма болезни Помпе — дифференциальный диагноз в инфекционной клинике. Сборник аннотированных докл. V Всерос. научн.-практ. конф. «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». 2012. С.34–36.
3. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005. 364 с.
4. Мазанкова Л.Н., Котлукова Н.П., Сорока С.Г. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста. Педиатрия 2005;3:89–92.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера, 2011. 352 с.
6. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. М.: Медицина, 1979; с.97–116.
7. Martiniuk F., Chen A., Mack A. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998;79:69–72.
8. Hirschhorn R., Reuser A.J.J. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. NY: McGraw Hill, 2001; p. 3389–3420.
9. Kroos M.A., van Leenen D., Verbiest J. et al. Glycogen storage disease type II: identification of a dinucleotide deletion and a common missense mutation in the lysosomal alpha-glucosidase gene. Clin Gene 1998;5:379–82.
10. Kuo W.L., Hirschhorn R., Huie M.L., Hirschhorn K. Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. Hum Genet 1996;97:404–6.
11. Hermans M.M., van Leenen D., Kroos M.A. et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. Hum Mutat 2004;23:47–56.
12. Herzog A., Hartung R., Mengel E. et al. Genotype-phenotype correlations in Pompe disease. Clin Therap 2011;33(Suppl A):39.
13. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J., Oostra B.A. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. Biochem J 1990;1:493–7.
14. Montalvo A.L., Bembí B., Donnarumma M. et al. Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with late onset glycogen storage disease type II. Hum Mutat 2006;27:999–1006.
15. Van der Kraan M., Kroos M. A., Jooos M. et al. Deletion of exon 18 is a frequent mutation in glycogen storage disease type II. Biochem Biophys Res Commun 1994;3:1535–41.
16. Rossi M., Parenti G., Della Gasa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese Hamster Ovary cells. J Child Neurol 2007;22:565–73.

Отчет о симпозиуме «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням»

Симпозиум «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» был проведен 10 ноября 2012 г. в рамках российской конференции «Инновации в эпилептологии III+», организованной Объединением врачей-эпилептологов и пациентов

Конференция «Инновации в эпилептологии III+» проходила 8–10 ноября в Санкт-Петербурге и Москве в два этапа. Особенность конференции заключалась в участии в ней и врачей, и пациентов.

Первый этап состоялся в Санкт-Петербурге 8–9 ноября в ИМЧ РАН им. Н.П. Бехтеревой при участии Санкт-Петербургского общества помощи пациентам с эпилепсией и сонным апноэ «Ладони мира» и Северо-Западного представительства «Объединения врачей-эпилептологов и пациентов». Была проведена врачебная секция, а также «круглый стол» для пациентов с эпилепсией, их близких и членов пациентских организаций.

Второй этап мероприятия – научно-практическая конференция для врачей по лечению «трудного пациента» с эпилепсией – состоялся в Москве 10 ноября. Программа конференции включала доклады члена-корр. РАМН, проф. В.А. Карлова, проф. А.С. Петрухина, проф. К.Ю. Мухина, проф. И.Г. Рудаковой, проф. А.В. Лебедева, проф. П.Н. Власова, проф. К.В. Воронковой и других ведущих специалистов в области взрослой и детской эпилептологии. Были представлены уникальные случаи из клинической практики. Освещались проблемы терапии сложных пациентов, в том числе с позиций возрастных и гендерных особенностей, побочных эффектов старых и новых противоэпилептических препаратов и их комбинаций, а также имеющейся у пациентов сопутствующей патологии. Особое внимание было уделено иммунокоррекции в эпилептологии, представлен уникальный отечественный опыт лечения резистентных форм эпилепсии внутривенным иммуноглобулином.

С учетом общности вопросов терапии этими высокотехнологичными препаратами, преимущественно применяемыми для лечения других неврологических заболеваний, впервые в рамках специализированной научной конференции в Москве также был проведен симпозиум, посвященный отдельной, казалось бы, совершенно не связанной с эпилептологией, теме – нервно-мышечным болезням (НМБ). Основной целью сателлитного симпозиума было привлечение интереса медицинской общественности к пациентам с данной патологией, современным возможностям диагностики и лечения НМБ, в частности с применением иммунокорректирующей терапии. Симпозиум проходил под



А.Л. Куренков, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН

председательством проф. С.С. Никитина. В рамках заседания прозвучало 4 доклада.

В докладе старшего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН к.м.н. Н.А. Супоневой в рамках хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) рассмотрены синдром Льюиса–Самнера, ХВДП с острым началом, приведен пример другого уникального аутоиммунного заболевания – мультифокальной моторной нейропатии. Продемонстрированные клинические случаи объединяла сложность постановки диагноза при имеющихся симптомах, особенностях множественных блоков проведения при электромиографическом (ЭМГ) исследовании, а также отсутствие положительного ответа на курс плазмафереза и терапию кортикостероидами. Во всех случаях удавалось достичь значительного улучшения состояния больных и последующей стойкой ремиссии только после внутривенной иммунотерапии.

Старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, к.м.н. Н.Г. Савицкая рассмотрела один из самых насущных сегодня организационных вопросов, связанных с алгоритмом нейрофизиологического обследования пациентов с поражением периферического нейромоторного аппарата.



Участники симпозиума

Актуальность доклада была продиктована результатами ретроспективного анализа, выявившего частую смену диагноза после проведения ЭМГ-исследования, что, вероятно, связано с недостаточной информированностью неврологов об использованных методах исследования. Автор проанализировала основные цели и выбор конкретных методик ЭМГ-исследования при разных уровнях поражения периферических нервов и мышц. Особое внимание уделено возможностям электромиографии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии при исследовании критических состояний, нейрохирургических операций при проведении интраоперационного мониторинга, в нейростоматологии, при исследовании боли, в том числе цефалгии. Н.Г. Савицкая подчеркнула, что, несмотря на развитие нейровизуализационных методов исследования, роль электромиографии остается ведущей в диагностике болезней периферической нервной системы. В заключение было подчеркнуто, что для успешного достижения поставленной цели и реализации всех возможностей ЭМГ-исследования, необходимы изменение отношения к нейрофизиологии как вспомогательному инструменту в неврологической клинике, повышение базовых знаний практикующих врачей, тесная кооперация клиницистов и нейрофизиологов.

Доклад проф. С.А. Мальмберга (Центр психоневрологии и реабилитации детей с двигательными нарушениями Центральной детской клинической больницы ФМБА России) касался редких форм НМБ в детской неврологии. Рассмотрены 2 клинических случая: синдром ригидного человека (СРЧ) у мальчика 10 лет с выраженной истинной мышечной гипертро-

фией и атипичный случай ХВДП с сопутствующим сахарным диабетом. Докладчик раскрыл вопросы этиологии, патогенеза, патофизиологии и патоморфологии СРЧ, подробно остановился на диагностике и основных методах терапии. На примере уникального случая диагностики аутоиммунной люмбосакральной моторной полинейропатии у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа продемонстрированы эффективность и безопасность лечения преднизолоном пациента с диабетом, позволившие добиться положительного результата. Были освещены проблемы сложности дифференциальной диагностики редких форм поражения нервной системы при диабете с вовлечением проксимальных групп мышц нижних конечностей — диабетической амиотрофии и симметричной проксимальной моторной нейропатии. Во многом постановке точного диагноза способствовала правильная постановка задачи комплексного ЭМГ-исследования. В заключение докладчик обратил внимание аудитории на наличие в нейрофизиологии определенных проблем в использовании отдельных диагностических критериев, например критериев ХВДП, отметив необходимость их разумной «либерализации». Была подчеркнута важная роль положительной реакции на кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию другими современными препаратами, как возможного дополнительного диагностического критерия ХВДП.

Заключительный доклад, представленный д.м.н. А.Л. Куренковым (ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва), был посвящен дифференциальной диагностике заболеваний периферического нейромоторного аппарата в педиатрии в разных возрастных группах (от года до старших школьников)

с применением нейрофизиологических методов. Докладчик особо подчеркнул, что возраст пациента не служит оправданием отказа от необходимого обследования, которое может помочь установить диагноз. А.Л. Куренков привел примеры ЭМГ-исследований у детей с НМБ, подробно остановился на ЭМГ-диагностических критериях таких заболеваний, как наследственные моторно-сенсорные невропатии I и II типов, ХВДП, травматические и компрессионные туннельные синдромы, разные типы диабетической полинейропатии. Были приведены примеры исследования синаптических заболеваний, встречающихся у детей намного реже, чем у взрослых. В заключение он уточнил, когда именно может быть целесообразно назначение ЭМГ-исследования при супрасегментарных заболеваниях (детский церебральный паралич, инсульт, тики, гиперкинезы, дистонии, энурез).

Подводя итог работы секции, проф. С.С. Никитин еще раз подчеркнул важность применения нейрофизиологических методов исследования, а именно электромиографии в диагностике нервно-мышечной патологии, неразделимую связь клинической неврологии и нейрофизиологии, отметив, что подобные симпозиумы способствуют не только обмену опытом, но и увеличивают информированность широкого круга клиницистов.

Участники симпозиума и докладчики выражают большую благодарность и признательность «Объединению врачей-эпилептологов и пациентов» за предоставление возможности проведения специализированной секции в рамках конференции.

*Динара Низаметдинова,
Ирина Захарчук*

Владимир Семенович Лобзин

(жизненный путь и творческая деятельность)

Л.А. Сайкова

Кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

История отечественной неврологии и в частности заболеваний периферических нервов и мышц тесно связана с именем выдающегося невролога Владимира Семеновича Лобзина (1924–1993). В.С. Лобзин внес весомый вклад в разработку проблемы нервно-мышечных заболеваний и создал целую научную школу миологии. За скромными сведениями приводимой ниже биографии и перечислением основных трудов стоит жизнь талантливого человека. Обладавший необычайной работоспособностью и ярким дарованием ученого-исследователя, Владимир Семенович оставил большое научное наследие. Его исследования успешно продолжаются учениками и коллегами. В 1982–1992 гг. В.С. Лобзин возглавлял кафедру невропатологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, которой позже было присвоено имя академика АМН СССР С.Н. Давиденкова, чему способствовал при жизни Владимир Семенович.

В.С. Лобзин родился 28 сентября 1924 г. в Твери. Детство Владимира Семеновича прошло в Краснодаре и Нижнем Новгороде, где он окончил среднюю школу. В 1942 г. он поступил в Военно-Морскую медицинскую академию, находившуюся в то время в г. Кирове. В октябре 1947 г. после завершения обучения на факультете подготовки военно-морских врачей, В.С. Лобзин получил назначение в Порт-Артурскую военно-морскую базу Тихоокеанского флота, где в течение 4 лет служил в должности флагманского врача бригады торпедных катеров.

В 1951 г. Владимир Семенович поступил на факультет усовершенствования врачей Военно-морской медицинской академии. Здесь, на кафедре нервных болезней, его первыми учителями в неврологии стали выдающийся ученый, автор уникального учебника по топической диагностике заболеваний нервной системы, член-корр. АМН СССР проф. А.В. Триумфов и первооткрыватель клещевого энцефалита знаменитый ученый и клиницист А.Г. Панов. По окончании факультета в 1953 г. В.С. Лобзин служил в военно-морских госпиталях. В 1964 г. по рекомендации А.Г. Панова он был принят на кафедру нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова на должность младшего преподавателя.

С этого времени Владимир Семенович стал заниматься изучением тяжелого и ранее совсем малоизученного заболевания – миастении. Под руководством проф. А.Г. Панова в 1957 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную этому заболе-



ванию, в которой обобщил опыт диагностики, клиники и лечения больных миастенией, а в 1960 г. опубликовал первую отечественную монографию «Миастения». Интерес к проблемам миастении В.С. Лобзин сохранял всю жизнь. На протяжении 18 лет работы на кафедре Владимир Семенович последовательно занимал должности младшего преподавателя, преподавателя, старшего преподавателя. В 1971 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную поражениям нервной системы у подводников, больных лучевой болезнью. В том же году Владимир Семенович был назначен заместителем начальника кафедры нервных болезней и главным невропатологом Военно-морского флота СССР.

В.С. Лобзину всегда удавалось сочетать преподавательскую, научную и лечебную работу. Чтение глубоких по содержанию, хорошо иллюстрированных и запоминающихся лекций по фундаментальным проблемам неврологии, яркие и содержательные клинические разборы и профессорские обходы больных в клинике, исключительный авторский и редакторский талант и мастерское владение методом научного поиска, трудолюбие, творческий и доброжелательный подход к больным и многочисленным ученикам, – все это сочеталось в одном человеке.

Одной из важнейших заслуг В.С. Лобзина стала организация на кафедре ВМА им. С.М. Кирова Все-

союзного центра по изучению миастении (1974–1975 гг.). Со всех концов страны в клинику прибывали тяжелейшие и считавшиеся безнадежными больные, которых Владимир Семенович лично осматривал, организовывал их обследование и лечение. Им были детально разработаны передовые для того времени способы диагностики и лечения миастении, впервые описан феномен генерализации мышечного утомления при миастении (симптом Лобзина), применены ретростернальные новокаиновые блокады и лучевая терапия вилочковой железы, гормонотерапия в комбинации с антихолинэстеразными препаратами. Совместно с проф. М.А. Лушицким и Г.А. Макиенко впервые опробован метод хирургического лечения миастении при тимоме.

В 1981 г. В.С. Лобзин оставил военную службу в связи с избранием на должность заведующего кафедрой невропатологии Ленинградского государственного института усовершенствования врачей им. С.М. Кирова (сегодня – Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова), где он проработал до последнего дня своей жизни.

Проф. В.С. Лобзина с полным основанием можно отнести к ведущим неврологам нашей страны. Свой богатейший клинический опыт, накопленный за долгие годы работы, В.С. Лобзин отразил в 512 научных работах, которые известны в нашей стране и за рубежом: в США, Англии, Болгарии, Италии, Германии. Значительная часть исследований была представлена Владимиром Семеновичем на многих международных и российских неврологических форумах.

В.С. Лобзин – автор более 20 монографий, среди которых особое место занимают такие издания, посвященные болезням периферического нейромоторного аппарата, как «Миастения» (1960), «Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы» (1979), «Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии» (1979), «Физиогенные и психогенные астении» (1981), «Туннельные компрессионно-ишемические невропатии» (1988), «Травмы нервов» (1989), «Болевой синдром» (1990). Часть этих монографий написана В.С. Лобзиным в соавторстве с учениками и коллегами. Кроме указанных книг, перу В.С. Лобзина принадлежит более 20 руководств и учебных пособий, в их числе «Неотложная военная невропатология», «Психоневрология для врачей ВМФ», «Руководство для врачей скорой помощи» и др. В.С. Лобзин – соавтор учебника по нервным болезням и справочника для врачей ВМФ. Уже после того, как Владимира Семеновича не стало, вышли в свет монографии, в создании которых он принимал непосредственное участие: «Лечение и реабилитация больных эпилепсией» (1994, совместно с С.А. Грозовым), «Физиотерапия заболеваний периферической нервной и мышечной систем» (1996, совместно с А.Г. Шиманом), «Дифференциальная диагностика заболеваний и травм нервной системы» (1997), «Нервно-мышечные болезни» (1998,

совместно с Л.А. Сайковой), «Миастения у детей и подростков», «Невропатии».

О новизне и оригинальности научных работ В.С. Лобзина неоспоримо свидетельствует то обстоятельство, что он является автором и соавтором 22 изобретений, защищенных авторскими свидетельствами. В.С. Лобзин был награжден серебряной медалью лауреата ВДНХ и нагрудным знаком «Изобретатель СССР». В 1984 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Профессор В.С. Лобзин уделял огромное внимание научной работе своих учеников и последователей. Под его руководством выполнено и защищено 11 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

В.С. Лобзину принадлежит приоритет в описании ряда неврологических симптомов и синдромов. Так, с именем В.С. Лобзина связаны:

- синдром патологической генерализации мышечного утомления при миастении;
- синдром наследственной изолированной катаплексии пробуждения и засыпания;
- синдром ромбэнцефалита при эпидемическом паротите;
- генетически обусловленный синдром «трех близнецов» при мигрени;
- феномен «бледного пятна» при параличах Белла;
- синдром межполушарной асимметрии при длительной орто- и клиностагической гипотензии;
- миастенический синдром у перенесших лучевую болезнь.

В.С. Лобзин был не только пытливым исследователем, но и прекрасным педагогом. Он обладал ярким даром лектора, его лекции отличались глубоким содержанием, новизной подходов к излагаемым вопросам и практической направленностью. Обходы больных и клинические разборы, которые проводил В.С. Лобзин и в Военно-медицинской академии, и в Медицинской академии последипломного образования, свидетельствовали о его высочайшем профессиональном мастерстве и служили лучшим примером для подражания. Его незаурядные способности проявлялись и в литературном творчестве. Владимир Семенович писал великолепные стихи, был блестящим редактором научных трудов.

Значительное место в работе В.С. Лобзина занимала общественно-научная деятельность. Он являлся председателем ревизионной комиссии Всероссийского общества невропатологов, председателем правления Санкт-Петербургского отделения Российского общества невропатологов, заместителем председателя Научно-методического центра по нервно-мышечной патологии, внештатным редактором издательства «Медицина», бессменным лектором общества «Знание», членом специализированных ученых советов Военно-медицинской академии и СПбМАПО. В.С. Лобзин был также членом всесоюзной проблемной комиссии

«Заболевания центральной нервной системы», заместителем председателя Всесоюзной проблемной комиссии «Болезни нервной системы у детей», председателем проблемной комиссии «Заболевания нервной системы» СПбМАПО.

Деятельность В.С. Лобзина всегда отражала научные тенденции конкретного времени и непосредственные практические реалии, в которых он жил и работал.

В 1968 г. начинают публиковаться работы В.С. Лобзина по вопросам космической и авиационной медицины, по гиподинамии, проблемам психотерапии и психопрофилактики у командиров.

Начиная с 1972 г. список научных работ В.С. Лобзина существенно пополняется работами в области нейроинфекций (лейкоэнцефалиты, ботулизм, серозные менингиты; новые методы лечения нейроинфекций, в частности нуклеазами).

С 1976 г. В.С. Лобзин начинает уделять внимание истории невропатологии, в том числе военной, а также отдельным известным невропатологам, например М.И. Аствацатурову. В эти же годы издается руководство по психоневрологии для врачей ВМФ. В 1977 г. публикуются работы по нервно-мышечным заболеваниям, в частности полимиозиту, миастеническому синдрому Ламберта—Итона. К этому же периоду относится ряд научно-популярных статей серии «Искусство управлять собой», опубликованных в журнале «Наука и жизнь».

В последующее десятилетие, в связи с организацией на кафедре Медицинской академии последипломного образования цикла по вертебральной неврологии, большое количество опубликованных В.С. Лобзиным работ относится к заболеваниям периферической нервной системы. Совместно с другими кафедрами института в совершенстве отрабатывается система лечения больных миастенией. Кафедра фактически взяла на себя функцию центра по оказанию помощи больным миастенией в Ленинграде, формировались и совершенствовались методы лечения иммунопатологических

и наследственных заболеваний нервной системы и мышц (гликогеноза Мак-Арделя, неральной амиотрофии Шарко—Мари—Туца, врожденных миопатий и других НМБ). Усовершенствованы методы генетического анализа, гистохимические и цитохимические методы анализа мышечных биопсий, а также электрофизиологические методы.

По проблемам нервно-мышечных заболеваний в период работы В.С. Лобзина на кафедре невропатологии Ленинградского государственного института усовершенствования врачей защищено 8 кандидатских и 2 докторские диссертации, посвященные миастении, амиотрофиям, миодистрофиям, полимиозиту и миотонии.

В.С. Лобзин поддерживал тесные творческие связи с ведущими неврологами страны: акад. АМН СССР Л.О. Бадалян, руководителем Миастенического центра проф. Б.М. Гехтом. На протяжении более 10 лет В.С. Лобзин являлся заместителем председателя научно-методического центра страны по нервно-мышечной патологии. Большой ученый, благородный и добрый человек, он всегда оставался молодым, заряжал своей энергией окружающих.

Владимир Семенович был внимательным, заботливым и добрым мужем, отцом и дедом, и сумел привить своим детям любовь к медицине. По его стопам пошли не только оба сына (Юрий Владимирович, академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, и Сергей Владимирович, профессор, руководитель кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Все три его внука учатся в Военно-медицинской академии.

В.С. Лобзин умер 10 октября 1993 г., не дожив год до своего 70-летнего юбилея. Похоронен Владимир Семенович на Богословском кладбище Санкт-Петербурга, рядом с могилой акад. С.Н. Давиденкова, и это символично: он был достойным продолжателем исследований по проблеме нервно-мышечных заболеваний, начатых в свое время академиком.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Нервно-мышечные болезни», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинальном формате.
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются. Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@neuromuscular.ru с обязательным указанием названия журнала.



БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ

тяжелое, прогрессирующее, часто фатальное заболевание, поражающее преимущественно мышечную ткань.

Симптомы могут появиться в любом возрасте – от младенческого до зрелого. Раннее начало заболевания связано с более агрессивным течением, приводящим к летальному исходу

АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. Торговое название – Актовегин. Активное вещество: депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru