

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Генетическая гетерогенность  
наследственных болезней нервной  
системы**

**Факторы риска диабетической  
полиневропатии**

**Морфология воспалительных  
миопатий**

**Вестибулярные вызванные  
потенциалы**

NEURO  
MUSCULAR

# Dantec™

Правильный диагноз - успешное лечение

# Нейродиагностика

от ведущего мирового производителя



a division of natus.



## 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. Electrodes-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.

## 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 «траокар» 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





# ВНИМАНИЮ НЕВРОЛОГОВ

**уникальный проект Общества специалистов  
по нервно-мышечным болезням!**



**К I конференции ОНМБ, которая состоится в Москве 22–23 ноября 2012 г., готовится издание переведенного на русский язык сборника «Клинические рекомендации (стандарты) Европейской федерации неврологических обществ (EFNS)», том 1, и приложения к рекомендациям — «Краткий справочник невролога».**

Международные общепринятые рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и обобщенной медицинской информации за 2000–2011 гг. и являются результатом работы экспертных групп специалистов EFNS.

Издание Рекомендаций и краткого справочника с перечнем современных препаратов и показаниями к их применению (упоминаются в Рекомендациях) на русском языке для целевой аудитории неврологов России осуществляется впервые и делает доступной систематизированную информацию о лекарственных препаратах.

Данные проведенного ОНМБ опроса демонстрируют большую заинтересованность неврологов РФ, стран СНГ и Балтии в знаниях о современном состоянии диагностики и лечения нервных болезней.

В сборник «Клинические рекомендации EFNS», том 1, войдут 7 адаптированных для русскоязычных читателей разделов по основным вопросам диагностики и лечения нервных болезней.

С мая 2011 г. ОНМБ является официальным эксклюзивным обладателем прав на публикацию перевода Рекомендаций на русском языке от издательства Wiley (Великобритания).

Рецензирование и редактирование российской версии Рекомендаций осуществляется ведущими специалистами России в области неврологии, нейрохирургии, нейровизуализации, нейроиммунологии, патоморфологии, реабилитации, а также врачами из смежных областей медицины. Согласованные с издателем редакционный совет и рецензионный подход к переводу Рекомендаций обеспечат максимальную адаптацию к запросам российских специалистов в области неврологии и рынка медикаментозных препаратов.

Планируемый тираж – 4 000 экземпляров.

**Члены ОНМБ получают Рекомендации и справочник БЕСПЛАТНО.**

40 ЛЕТ В  
ДОМАШНИХ  
АПТЕЧКАХ  
РОССИИ!

НАСТОЯЩЕЕ  
НЕМЕЦКОЕ  
КАЧЕСТВО

# АПИЗАРТРОН®

Уникальный состав  
с тройным лечебным комплексом

## СНИМЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ И МЫШЦАХ

ТРИ ЛЕЧЕБНЫХ ЭФФЕКТА:

- Разогревающее действие
- Обезболивающее действие
- Противовоспалительное действие



[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306; Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71  
Регистрационный номер 1234567890. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. И.А. Завалишин

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

проф., д.м.н. С.С. Никитин

к.м.н. Н.А. Супонева

## 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)

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)

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. Сухоруков (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.м.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)

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

чл.-корр. РАМН 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.

## DEPUTY EDITORS

S.S. Nikitin, MD, DMSci

N.A. Suponeva, MD, CMSci

## 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)

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)

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. Strokov, 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, DMSci, Prof. (Moscow)

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

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

M.L. Novikov (Yaroslavl)

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

M.A. Piradov, 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. Gausmanova-Petrusevich, 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](http://www.abvpress.ru)  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

### Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе,  
д. 24, стр. 15, Н.А. Супоневой  
[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)  
e-mail: [info@neuromuscular.ru](mailto:info@neuromuscular.ru)

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

Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.В. Романова

Служба подписки и распространения  
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Служба рекламы  
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,  
[alla@abvpress.ru](mailto: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. № 1. 1—56

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012

Отпечатано в типографии  
«ООО «Тверская Городская  
Типография»»

Тираж 7500 экз.

1 '12

## Содержание

От редакции .....	6
-------------------	---

### Лекции и обзоры

<i>С.Г. Раденска-Лоповок</i> Основные разновидности воспалительных миопатий: морфологическая дифференциальная диагностика .....	7
<i>Е.Л. Дадали, Е.К. Гинтер, А.В. Поляков</i> Генетическая гетерогенность и некоторые другие проблемы, осложняющие диагностику наследственных болезней нервной системы .....	11
<i>В.М. Тюрников, А.В. Переседова, А.О. Гуца, И.А. Завалишин</i> Черскожная высокочастотная селективная ризотомия в терапии тригеминальной невралгии при рассеянном склерозе .....	19

### Клинические исследования

<i>И.А. Строков, Г.А. Мельниченко, Ж.С. Альбекова, А.В. Зилов, Л.Т. Ахмеджанова</i> Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа .....	25
<i>О.С. Корепина, Н.С. Алексеева, В.В. Гнездицкий</i> Вестибулярные миогенные и слуховые стволовые вызванные потенциалы в неврологической практике .....	32
<i>Е.В. Глуценко, Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова, Е.А. Козулина, М.И. Воевода, В.Н. Максимов, А.А. Аллахвердян</i> Опыт организации диагностической и медико-социальной помощи больным с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута в Красноярском крае .....	41

### Конференции, симпозиумы, совещания

Второй образовательный семинар ОНМБ: лекции по нервно-мышечной патологии профессора неврологии Энтони Амато (Гарвардская медицинская школа, Бостон) .....	53
---	----

<b>Информация для авторов</b> .....	55
-------------------------------------	----

## Contents

From the editorial board . . . . .	6
<b>Lectures and reviews</b>	
<i>S.G. Radenska-Lopovok</i> Morphological differential diagnosis of the main types of inflammatory myopathies . . . . .	7
<i>E.L. Dadali, E.K. Ginter, A.B. Polyakov</i> Genetic heterogeneity of hereditary diseases of nervous system: problems and solutions. . . . .	11
<i>V.M. Tyurnikov, A.V. Peresedova, A.O. Gushcha, I.A. Zavalishin</i> Percutaneous high-frequency selective rhizotomy in the trigeminal neuralgia therapy in multiple sclerosis . . . . .	19
<b>Clinical studies</b>	
<i>I.A. Strokov, G.A. Melnichenko, Zh.S. Albekova, A.V. Zilov, L.T. Akhmedzhanova</i> The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type 1 diabetes . . . . .	25
<i>O.S. Korepina , N.S. Alekseeva , V.V. Gnezditskiy</i> Vestibular myogenic and acoustical brainstem evoked potentials in neurological practice . . . . .	32
<i>E.V. Glushchenko, N.A. Shnayder, E.A. Kantimirova, E.A. Kozulina, M.I. Voevoda, V.N. Maksimov, A.A. Allakhverdyan</i> Organization experience of diagnostic and medicosocial services for patients with Charcot—Marie—Tooth disease in Krasnoyarsk region . . . . .	41
<b>Conferences, symposiums, meetings</b>	
The second NMDS educational seminar: lectures on neuromuscular diseases by Anthony Amato, professor of neurology (Harvard Medical School, Boston). . . . .	53
<b>Information for authors</b> . . . . .	55

## От редакции

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

Мы рады приветствовать вас со страниц первого в 2012 году номера журнала «Нервно-мышечные болезни». Хотелось бы выразить огромную признательность всем авторам, благодаря которым журнал становится интересным и разноплановым.

Подводя итоги ушедшего года, с удовлетворением отмечаем, что в медицинских кругах появился неподдельный интерес к работе Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ), что отражается в наполненности и расширении профессиональных границ аудитории участников наших мероприятий и, что немаловажно, увеличении числа желающих получать журнал регулярно, по подписке.

В 2011 году члены ОНМБ участвовали в нескольких конференциях, проводившихся в городах России, ближнего и дальнего зарубежья. В конце августа по приглашению Общества Москву посетил крупнейший специалист в области нервно-мышечной патологии Энтони Амато (США). Он с большим энтузиазмом не только прочитал блестящие лекции, но также провел клинические разборы, вызвавшие большой интерес у аудитории. Мы планируем и дальше активно развивать контакты с зарубежными коллегами.

В минувшем году молодые члены Общества получили уникальную возможность участвовать в Летней школе по миологии, проходившей в Париже. Ведущие европейские специалисты в течение 2 недель проводили семинары по основным проблемам первично-

мышечной, синаптической, невралной и нейрональной генетической патологии с позиций клинической представленности, патофизиологии и новых методов диагностики. Особое внимание уделялось вопросам прогноза, современным методам реабилитации и инновационным терапевтическим разработкам. Мы будем и дальше развивать практику обучения молодых специалистов в ведущих зарубежных центрах.

Силами ОНМБ проводится большая работа по подготовке к изданию первого тома сборника «Клинические рекомендации (стандарты) Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS)» и специального приложения к ним — «Краткий справочник невролога». Основанные на прочной доказательной базе, адаптированные к запросам российских специалистов, рекомендации знакомят аудиторию с состоянием диагностики и лечения широкого спектра заболеваний центральной и периферической нервной системы, и могут успешно использоваться в ежедневной клинической практике.

С радостью подтверждаем, что 22–23 ноября 2012 г. на базе клинической больницы № 83 ФМБА (г. Москва) будет проводиться Первая Учредительная конференция ОНМБ, программу которой мы представим в следующем номере.

*Редколлегия журнала «Нервно-мышечные болезни»*

## Основные разновидности воспалительных миопатий: морфологическая дифференциальная диагностика

С.Г. Раденска-Лоповок

ФГБУ НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Стефка Господиновна Раденска-Лоповок radenska@mail.ru

*В обзоре представлены морфологические подходы диагностики основных нозологических форм воспалительных миопатий. Отражены принципы взятия биоптатов скелетных мышц и методы их гистологической обработки. Дана характеристика гистохимических и иммуногистохимических тканевых маркеров этих заболеваний. Представлены некоторые спорные вопросы морфологической диагностики, а также возможные диагностические ошибки.*

**Ключевые слова:** идиопатические воспалительные миопатии, морфологическая диагностика, иммуногистохимические маркеры

### Morphological differential diagnosis of the main types of inflammatory myopathies

S.G. Radenska-Lopovok

Research Institute of Rheumatology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The review provides an update on the diagnosis of the main subtypes of inflammatory myopathies. Proper choice of biopsied muscle and histological methods of investigation are presented. Histochemical and immunohistochemical characteristic of tissue markers in inflammatory myopathies are given. Some dilemmas, as well as the most common errors of histological diagnostics are discussed.*

**Key words:** idiopathic inflammatory myopathies, histological diagnostics, immunohistochemical markers

К воспалительным миопатиям относят подострые, хронические, а иногда и острые мышечные болезни, объединенные умеренной или тяжелой мышечной слабостью и воспалением мышечной ткани, выявляемым в биоптатах [1, 2]. Клиническая значимость этих заболеваний обусловлена большой распространенностью среди детей и взрослых, а также хорошим ответом на терапию [1–7].

Основные проявления мышечной патологии, уникальные патогенетические механизмы ее развития, иммунопатологические, гистологические и прогностические критерии дают возможность проводить морфологическую диагностику и выделить 4 подгруппы: полимиозит, дерматомиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит и спорадический миозит с включениями [6, 7]. Аутоиммунные нарушения первичны и вызваны либо цитотоксическим действием Т-лимфоцитов (как при полимиозите и спорадическом миозите с включениями), комплементиндуцированной микроангиопатией (как при дерматомиозите), либо макрофагами и, вероятно, антителами (как при некротизирующем аутоиммунном миозите) [1–7]. Спорадический миозит с включениями является уникальным сочетанием аутоиммунного воспаления с дегенеративными изменениями. Выявляются вакуолизация и депозиты амилоида в мышечных волокнах, а также молекулы амилоида аналогичные тем, которые встречаются при болезни Альцгеймера [8]. Во всех случаях воспалительных миопатий

в мышечной ткани выявлена выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов: факторы некроза опухоли (ФНО) — ФНО- $\beta$ 1, ФНО- $\beta$ 2, ФНО- $\beta$ 3. ФНО- $\beta$ 1 локализуется преимущественно в моноцитарных клеточных инфильтратах, ФНО- $\beta$ 2 выявляется в эндотелии капилляров и сосудов среднего калибра, а также в мононуклеарах. Локализация экспрессии ФНО- $\beta$ 3 аналогична таковой ФНО- $\beta$ 1, но экспрессируется в экстрацеллюлярном матриксе. Следует подчеркнуть, что экспрессия интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  отличается при дерматомиозите, полимиозите и спорадическом миозите с включениями [9].

Биопсийная диагностика считается важным методом диагностики воспалительных миопатий, так как в мышечных образцах можно отметить четкие специфические гистологические признаки каждой из воспалительных миопатий. В связи с этим особенно важны принципы получения и исследования материала.

**Выбор места взятия биоптата мышцы** определяется клинически умеренно выраженной слабостью мышцы и предполагает достаточную информативность гистологического исследования. Магнитно-резонансное исследование может помочь в выборе места взятия биоптата. Предпочтительна открытая биопсия, так как она позволяет получить достаточно большой образец, подходящий для обнаружения разнообразных по выраженности и характеру воспалительных очагов.

**Обработка материала.** Криостатные срезы из замороженных биоптатов дают возможность применить гистохимическое исследование ферментов и иммуногистохимическое определение главного комплекса гистосовместимости-1 (ГКГ-1) или комплемента, а также выявить субклассы Т-лимфоцитов. Современные наборы реактивов позволяют выявлять маркеры и на парафиновых срезах материала, фиксированного в забуференном 10% формалине. Электронно-микроскопический метод не относится к рутинным, но достаточно полезен в определенных условиях для научных исследований и может быть рекомендован к применению.

**Интерпретация морфологических данных.** При наличии характерных морфологических признаков полимиозита, дерматомиозита, некротизирующего аутоиммунного миозита или спорадического миозита с включениями гистологические трудности диагностики не возникают. Однако при отсутствии патогномичных изменений необходимы клинико-патологические корреляции, консультация эксперта или даже повторная биопсия.

**Дерматомиозит** является комплементзависимой микроангиопатией, ведущей к разрушению капилляров, повышенной инфильтрации плазмой и воспалительными клетками в перифасцикулярных пространствах. В эндотелиальных клетках выявляется выраженная экспрессия ИЛ-1 $\alpha$ . Этот цитокин обнаруживается и в мононуклеарах, входящих в состав крупных периваскулярных инфильтратов перимизия [9]. Воспаление — преимущественно периваскулярное, но может выявляться перифасцикулярно, сочетается с перифасцикулярной атрофией мышечных волокон [1–6]. Наличие перифасцикулярной атрофии даже при отсутствии воспаления повышает вероятность наличия дерматомиозита.

**Некротизирующий аутоиммунный миозит** характеризуется подострой миопатией с некрозом мышечных волокон, вызванным статинекротизирующим аутоиммунным миозитом, вирусной инфекцией, опухолями или аутоиммунными нарушениями. Выявляются инфильтраты из макрофагов при отсутствии Т-клеток; ГКГ-1 экспрессируется нерегулярно, сверхэкспрессия описана при некротизирующем аутоиммунном миозите, вызванном статинами [10]. В некоторых случаях в утолщенных сосудистых стенках обнаруживаются депозиты комплемента.

При **полимиозите и спорадическом миозите с включениями** в эндомизии наблюдаются множественные очаги воспаления. В этих очагах выявляются CD8 $^+$ -Т-клетки, которые проникают в неизменные мышечные волокна, экспрессирующие антиген ГКГ-1, который располагается на поверхности большинства волокон. ГКГ-1/CD8 $^+$ -комплекс характерен для полимиозита и спорадического миозита с включениями [2, 4–8]. В мононуклеарах также экспрессируется

ИЛ-1 $\alpha$ . Наряду с этим ИЛ-1 $\beta$  экспрессируется в инфильтратах перимизия и вокруг некоторых неизменных мышечных волокон, в то же время ИЛ-1 $\beta$  отсутствует в эндотелиальных клетках [9]. Эти клетки преимущественно локализуются вокруг некротизированных мышечных волокон, но могут выявляться и вокруг неизменных волокон. Кроме того, спорадический миозит с включениями отличается наличием вакуолей с ободком и нежными депозитами амилоида, обычно расположенными внутри или рядом с вакуолями. Амилоид легко выявляется окраской конго красным или кристаллическим фиолетовым [3, 8]. Вакуоли волокнистых масс размером 12–16 нм идентичны фибриллам, обнаруженным в мозге при болезни Альцгеймера [11–14]. Голубоватые гранулы, выстилающие вакуоли, соответствуют миелиноподобным цитоплазматическим структурам, выявляемым при электронной микроскопии [12]. Часто выявляются рыхлые красные фибриллярные структуры с большим количеством митохондрий и отсутствием ДНК, наряду с фибриллами, лишенными цитохромоксидазы [8, 13]. При спорадическом миозите с включениями в мышечных волокнах накапливаются молекулы  $\beta$ -амилоида и его предшественника  $\alpha$ -цитотрипсина, аполипопротеина E и др. [11–14]. Эти вещества наряду с ядерными молекулами, такими как TDP-43 и VCP, не являются специфичными для спорадического миозита с включениями, так как встречаются и при других миопатиях с вакуолями, например при наследственном спорадическом миозите с включениями, и даже при некоторых хронических нейрогенных состояниях [13, 15–24]. Следует отметить, что нет ни одной молекулы, которую можно рассматривать как биомаркер спорадического миозита с включениями. Отмеченная иммунореактивность TDP-43 и SMI-31 [23, 24] неспецифична для спорадического миозита с включениями. Недавно выявленная иммунореактивность маркера p62 [12] более интересна и может быть более специфична, нежели SMI-31, но пока не изучена при других миопатиях с вакуолями. Диагностический маркер не так нужен при спорадическом миозите с включениями, когда имеются типичные гистологические изменения, но необходим при вероятных формах заболевания, когда отсутствуют вакуоли и конго-положительные депозиты, а также для дифференциации спорадического миозита с включениями и невоспалительных миопатий с вакуолями [25].

**Спорные вопросы гистологической диагностики полимиозита и спорадического миозита с включениями.** Сочетание воспаления эндомизия с вакуолями с ободком, с распространенной экспрессией ГКГ-1 с CD8 $^+$ -Т-клетки, с бедными циклооксигеназой волокнами и конго-положительными депозитами является диагностическим признаком спорадического миозита с включениями [26, 27]. Диагноз затруднителен у 15% пациентов, даже когда имеются четкие клинические

симптомы спорадического миозита с включениями, однако биопсия не выявляет вакуолизацию, а лишь воспаление с экспрессией ГКГ-1 и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток. В таких случаях говорят о «полимиозите/спорадическом миозите с включениями» или о «вероятном спорадическом миозите с включениями». Во избежание неправильного диагноза полимиозита необходимо подробное клинико-патологическое обсуждение. Более внимательный пересмотр таких биопсий выявляет большое количество мышечных волокон, не содержащих циклооксигеназу, в сочетании с признаками хронизации процесса, а именно гипертрофированные волокна, фрагментированные волокна, а также некроз соединительной ткани. Эти изменения указывают на наличие вероятного спорадического миозита с включениями. Повторная биопсия с другого участка тела часто помогает в постановке диагноза, так как могут быть обнаружены вакуоли и конго-положительные депозиты. Перечисленные ранее молекулярные маркеры в таких случаях пока не были исследованы.

Если сравнить провоспалительный цитокиновый профиль при воспалительных миопатиях можно выявить небольшие отличия при дерматомиозите, полимиозите и спорадическом миозите с включениями. Во-первых, экспрессия ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  выявляется в клетках воспаления сильнее и чаще при полимиозите и спорадическом миозите с включениями, чем при дерматомиозите. Во-вторых, экспрессия ФНО- $\beta$ 1 выражена в большинстве клеток воспаления при дерматомиозите и полимиозите, но лишь в единичных клетках при спорадическом миозите с включениями. В-третьих, ИЛ-6 может выявляться при дерматомиозите и полимиозите, но всегда отсутствует при спорадическом миозите с включениями [9].

Ошибки трактовки гистологических данных могут привести к неверному гистологическому заключению, а следовательно, и неправильному диагнозу. Наиболее частые случаи ошибок в диагностике воспалительных миопатий связаны с неточной интерпретацией биопсии при дифференциальной диагностике: а) полимиозита и спорадического миозита с включениями, б) полимиозита и некротизирующего аутоиммунного миозита и в) полимиозита или некротизирующего аутоиммунного миозита и «воспалительной дистрофии» (мышечная дистрофия с выраженным воспалением в биоптате) [3, 6–8, 27].

Самая частая ошибка при трактовке гистологических признаков связана со следующими трудностями.

1. Неспособность различить некроз мышечных волокон, обусловленный внедрением цитотоксических лимфоцитов (при полимиозите и спорадическом миозите с включениями), от инвазии макрофагов в мышечное волокно при воспалительной дистрофии и некротизирующем аутоиммунном миозите. При некоторых дистрофиях (дистрофия Дюшенна и др.) также может наблюдаться лимфоцитарная инфильтрация эндомизия,

но при этом отсутствует экспрессия ГКГ-1/CD8<sup>+</sup>, что характерно для полимиозита и спорадического миозита с включениями.

2. Затруднения в оценке степени распространенности экспрессии ГКГ-1 на поверхности большинства мышечных волокон как особенности полимиозита и спорадического миозита с включениями. Этот феномен выявляется при дерматомиозите только в перифасцикулярных участках [28, 29]. Распространенная экспрессия ГКГ-1 не выявляется при дегенеративных заболеваниях, дистрофиях или метаболических миопатиях. Исключение составляют регенерирующие или инфильтрированные макрофагами и лимфоцитами волокна. Таким образом, ГКГ-1 является полезным диагностическим признаком.

3. Невозможность оценить минимальные патологические признаки как проявления полиморфности очаговых изменений. В таких случаях необходима повторная биопсия, которая повышает возможность верификации диагноза [3, 29].

4. Невозможность определить перифасцикулярные изменения как проявление дерматомиозита, даже если воспалительные инфильтраты отсутствуют. Отсутствие воспалительно-клеточных инфильтратов может привести к ошибочному заключению о «неспецифических изменениях».

5. В биоптатах 15% больных с типичными клиническими симптомами спорадического миозита с включениями имеются воспалительные проявления в мышцах, указывающие на вероятный полимиозит, без вакуолизации мышечных волокон и без депозитов амилоида. Таким пациентам необходимо ставить диагноз «вероятный спорадический миозит с включениями», «полимиозит/спорадический миозит с включениями», «клинический спорадический миозит с включениями» [26].

6. Невозможность комплексно оценить патологию сосудов в биоптатах. В таких случаях целесообразно искать отложения комплемента, что нередко помогает в диагностике дерматомиозита или некротизирующего аутоиммунного миозита.

7. Невозможность оценить наличие других воспалительных клеток, приводящая к диагностическим ошибкам. Например, возникают сложности при обнаружении гигантских многоядерных клеток среди эпителиоидных клеток, а также макрофагов или лимфоцитов, характерных для гранулематозной миопатии. Преобладание эозинофильных гранулоцитов в мышце или фасции может наблюдаться при эозинофильном фасциите, системном эозинофильном синдроме, обусловленном паразитарной инфекцией, при васкулите или эозинофильном миозите [4]. Часть пациентов с врожденной мутацией кальпаин-гена имеют эозинофильную инфильтрацию мышцы [29].

В заключение следует подчеркнуть, что успех диагностики воспалительных миопатий заложен в правильном выборе места взятия тканевых образцов и их

обработке с последующим комплексом гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методик. Правильный методологический подход, включающий валидизацию иммуногистохимической техники моноклональными антителами, будет способствовать дальнейшему изучению не только патоген-

нетических и морфогенетических механизмов полимиозита, дерматомиозита, спорадического миозита с включениями и некротизирующего аутоиммунного миозита, но и проведению дифференциальной диагностики, а следовательно, успешному лечению больных воспалительными миопатиями.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487–98.
- Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971–82.
- Dalakas M.C., Karpati G. The inflammatory myopathies. In: *Disorders of Voluntary Muscle* 8<sup>th</sup> edn. Eds G. Karpati, D. Hilton-Jones, K. Bushby, R.C. Griggs. Cambridge: Cambridge University Press, 2010;427–52.
- Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17<sup>th</sup> edn. Eds A.S. Fauci, E. Braunwald, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo. New York, NY: McGraw-Hill, 2008; 2696–703.
- Mastaglia F.L., Phillips B.A. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:723–41.
- Dalakas M.C. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:346–52.
- Schmidt J., Dalakas M.C. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* 2010;4:241–50.
- Dalakas M.C. Sporadic inclusion body myositis — diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:437–47.
- Lunberg I., Ulfgrén A.-K., Nyberg P. et al. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40:865–74.
- Needham M., Fabian V., Knezevic W. et al. Progressive myopathy with upregulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194–200.
- Askanas V., Engel W.K., Alvarez R.B., Glenner G.G. b-Amyloid protein immunoreactivity in muscle of patients with inclusion-body myositis. *Lancet* 1992;339:560–1.
- Askanas V., Engel W.K., Nogalska A. Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathol* 2009;19:493–506.
- Nogalska A., Terracciano C., D'Agostino C. et al. p62/SQSTM1 is overexpressed and prominently accumulated in inclusions of sporadic inclusion-body myositis muscle fibers, and can help differentiating it from polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol* 2009;118:407–13.
- Askanas V., Engel W.K., Alvarez R.B. Enhanced detection of Congo-red-positive amyloid deposits in muscle fibers of inclusion body myositis and brain of Alzheimer disease using fluorescence technique. *Neurology* 1993;43:1265–7.
- Karpati G., Carpenter S. Pathology of the inflammatory myopathies. *Baillieres Clin Neurol* 1993;2:527–56.
- Griggs R.C., Askanas V., DiMauro S. et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705–13.
- De Bleecker J.L., Ertl B.B., Engel A.G. Patterns of abnormal protein expression in target formations and unstructured cores. *Neuromuscul Disord* 1996;6:339–49.
- Fidzianska A., Rowinska-Marcinska K., Hausmanowa-Petrusewicz I. Coexistence of X-linked recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy with inclusion body myositis-like morphology. *Acta Neuropathol* 2004;104:197–203.
- Selcen D., Ohno K., Engel A.G. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 2004;127:439–51.
- Ferrer I., Martin B., Castano J.G. et al. Proteasomal expression, induction of immunoproteasome subunits, and local MHC class I presentation in myofibrillar myopathy and inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:484–98.
- Ferrer I., Carmona M., Blanco R. Involvement of clusterin and the aggresome in abnormal protein deposits in myofibrillar myopathies and Inclusion Body Myositis. *Brain Pathol* 2005;15:101–8.
- Semino-Mora C., Dalakas M.C. Rimmed vacuoles with b-amyloid and ubiquitinated filamentous deposits in the muscles of patients with long-standing denervation [post-poliomyelitis muscular atrophy]: similarities with inclusion body myositis. *Hum Pathol* 1998;29:1128–33.
- Weihl C.C., Temiz., Miller S.E. et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1186–9.
- Salajegheh M., Pinkus J.L., Nazareno R. et al. Nature of 'Tau' immunoreactivity in normal myonuclei and inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2009;40:520–8.
- Chahin N., Engel A.G. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418–24.
- Karpati G., Pouliot Y., Carpenter S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol* 1988; 23:64–72.
- Emslie-Smith A.M., Arahata K., Engel A.G. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunologicalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989; 20:224–31.
- Dalakas M.C. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:219–27.
- Dalakas M.C. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:226–42.

## Генетическая гетерогенность и некоторые другие проблемы, осложняющие диагностику наследственных болезней нервной системы

Е.Л. Дадали, Е.К. Гинтер, А.В. Поляков

ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Контакты: Елена Леонидовна Дадали [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

*Наследственные болезни нервной системы — одна из наиболее многочисленных групп моногенной патологии человека, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. В статье определены основные типы генетической гетерогенности и на примерах отдельных нозологических форм этой группы заболеваний предположены причины ее возникновения. Обозначены проблемы, создаваемые генетической гетерогенностью, при проведении медико-генетического консультированияотягощенных семей и предложены способы их решения.*

**Ключевые слова:** наследственные болезни нервной системы, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм, медико-генетическое консультирование

### Genetic heterogeneity of hereditary diseases of nervous system: problems and solutions

*E.L. Dadali, E.K. Ginter, A.B. Polyakov*

*Research Centre for Medical Genetic of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*A hereditary disorders of the nervous system is one of the largest group of human monogenic disorders with high-grade genetic heterogeneity and clinical polymorphism. The main types of genetic heterogeneity and their possible causes are explained by giving typical examples of different nosological forms. The basic problems and feasible solution of medico-genetic counseling and education of high-risk families in case of genetic heterogeneity are discussed.*

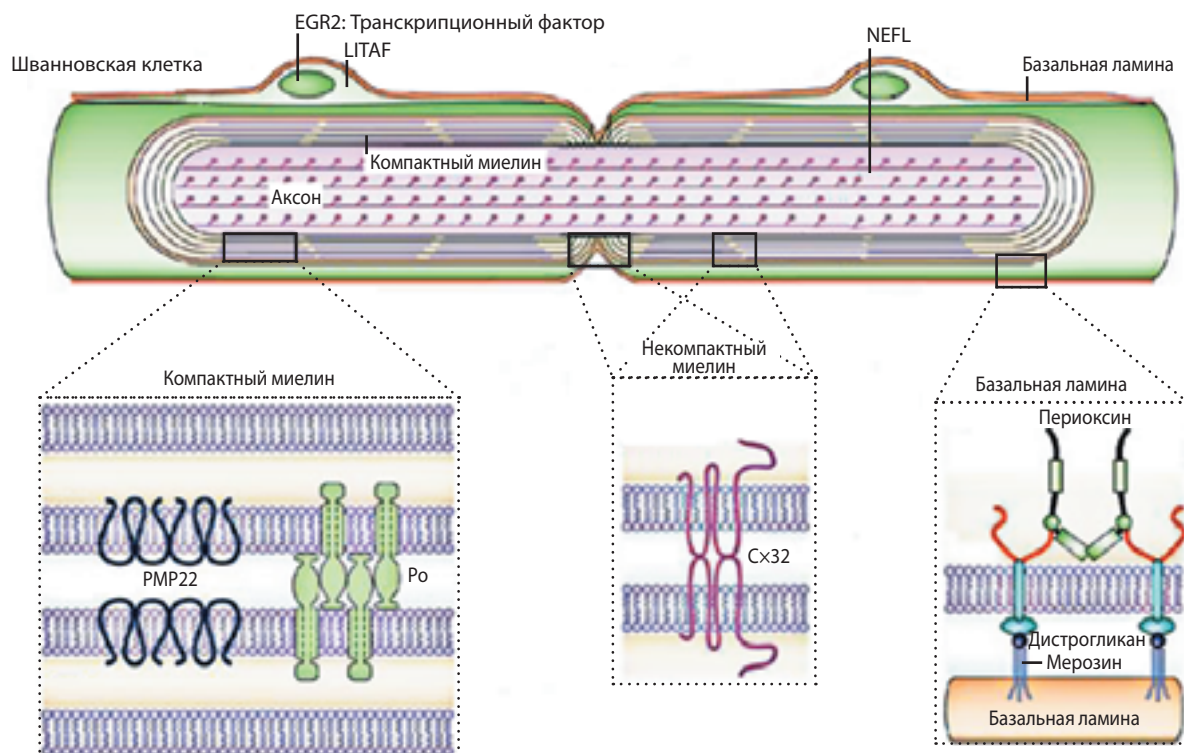
**Key words:** hereditary nervous system disorders, genetic heterogeneity, clinical polymorphism, medico-genetic counseling

Анализ причин генетической гетерогенности наследственных болезней нервной системы (НБНС), имеющих сходные клинические проявления, — одна из актуальных и вместе с тем сложных проблем клинической генетики. Под генетической гетерогенностью наследственных болезней подразумевают феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах (локусная гетерогенность) или, напротив, когда мутации в одном гене обуславливают различные по тяжести клинические формы одного заболевания либо разные по клиническим проявлениям заболевания (аллельная гетерогенность). К настоящему времени выявлена генетическая гетерогенность практически для всех групп наследственной неврологической патологии [1–8]. Идентифицировано несколько десятков генетических вариантов спастических параплегий, наследственных моторно-сенсорных полинейропатий, спиноцереbellарных атаксий, поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий и других групп НБНС. Такая выраженная генетическая гетерогенность привела к пересмотру существующих классификаций НБНС и созданию их новой систематики, основанной на различиях в этиологии отдельных генетических вариантов (так называемый геномный принцип), в которой

каждый вариант имеет отдельный номер по каталогу OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) и выделяется на основании картирования и/или идентификации гена, мутации в котором ответственны за его возникновение. Появление таких классификаций предвидел основоположник отечественной нейрогенетики С.Н. Давиденков, который еще в 30-е годы прошлого века писал, что будущие классификации наследственных болезней будут представлять собой не «каталог фенотипов», а «каталог генов» [9].

Идентификация локусной и аллельной гетерогенности НБНС позволила в ряде случаев объяснить механизмы наблюдаемого межсемейного полиморфизма клинических проявлений отдельных нозологических форм [10–13]. Однако причины внутрисемейного полиморфизма, характеризующегося различиями клинических проявлений заболевания у пораженных членов семьи, имеющих одну и ту же мутацию в гене, окончательно не выяснены.

**Локусная гетерогенность.** Анализ локусной генетической гетерогенности позволяет выявлять генетические сети и кодируемые ими молекулярные комплексы, осуществляющие элементарные физиологические функции. Значительное сходство клинических симптомов



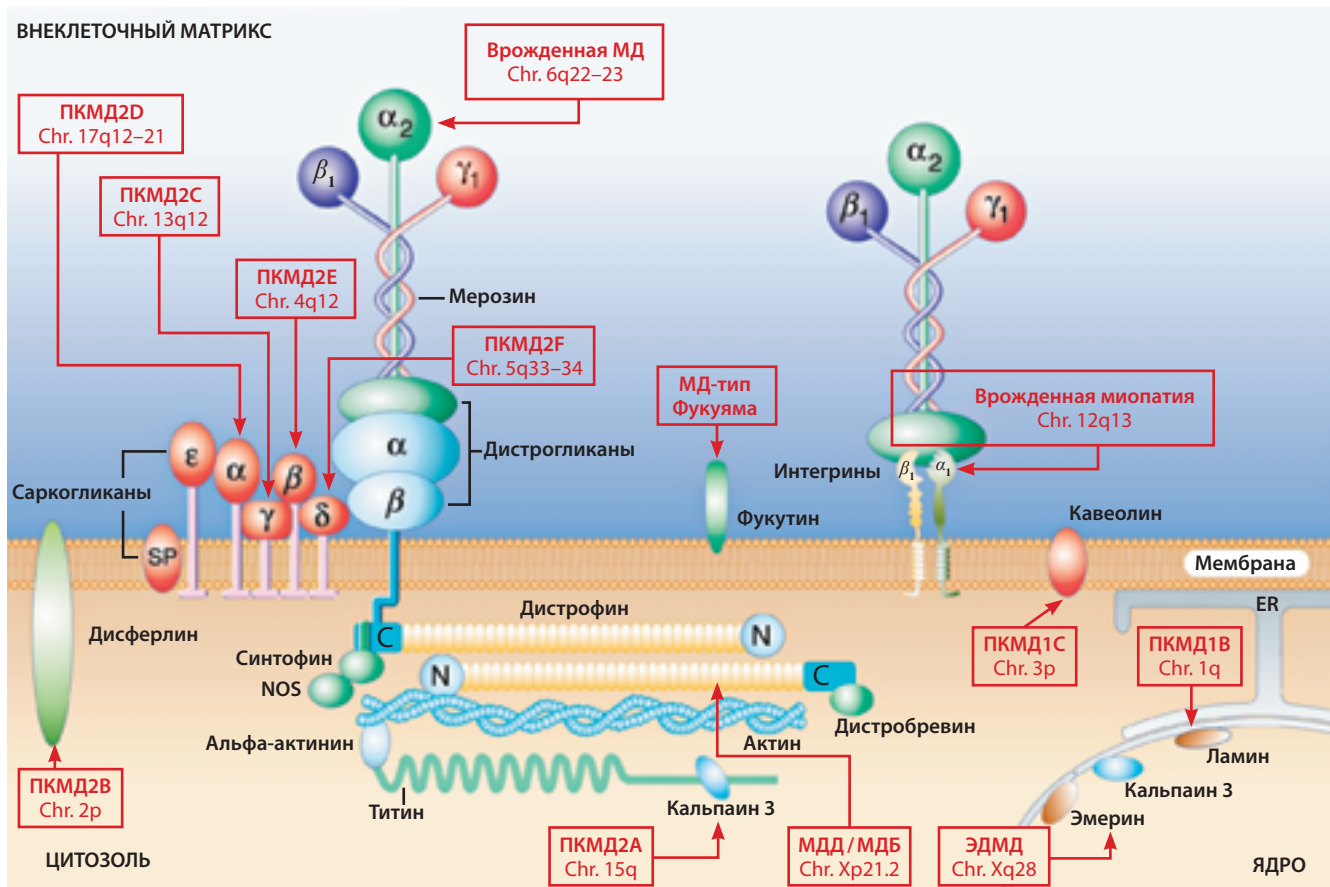
**Рис. 1.** Локализация белковых продуктов генов, ответственных за возникновение наследственных демиелинизирующих полинейропатий. *EGR2, LITAF, NEFL, PMP22, Po, Cx32-гены, ответственные за возникновение различных генетических вариантов наследственных моторно-сенсорных демиелинизирующих полинейропатий. Источник: Niemann A., Berger P., Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromolecular Med 2006;8(1-2):217-42, с модификациями*

генетически гетерогенных нозологических форм НБНС при наличии локусной гетерогенности объясняется единством их патогенетических механизмов. Белковые продукты генов, мутации в которых ответственны за возникновение генетически гетерогенной патологии, могут функционировать в одних и тех же тканях в качестве структурных белков, быть ферментами, обеспечивающими различные этапы катаболизма одних и тех же субстратов, являться транскрипционными факторами или участвовать в качестве отдельных звеньев путей сигнальной трансдукции. Примером локусной гетерогенности служат наследственные демиелинизирующие моторно-сенсорные полинейропатии — группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, продукты которых являются структурными белками периферических нервов, формирующих их миелиновую оболочку или осевые цилиндры. Нарушение или прекращение функции одного из этих белков — продуктов разных генов — неизбежно приведет к возникновению специфических симптомов полинейропатий [12, 14–16]. Локализация белков в структуре периферических нервов и генетические варианты, возникающие при нарушении их функционирования, представлены на рис. 1.

Сходные патогенетические механизмы установлены для группы поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий с аутосомно-рецессивным типом

наследования [6, 10]. Показано, что различные генетические варианты этой группы заболеваний возникают при мутациях в генах, продукты которых обеспечивают функционирование сложной цепи взаимодействия белков (от ядерной оболочки до соединительно-тканых структур перимизия), обеспечивающих синхронизацию процессов сокращения мышечного волокна (рис. 2).

Показана также генетическая гетерогенность ряда вариантов врожденных структурных миопатий (ВСМ), которые имеют не только сходные клинические проявления, но и единый морфологический дефект, выявляемый при биопсии мышц. К генетически гетерогенным вариантам ВСМ относится центронуклеарная (миотубулярная) миопатия. В основе возникновения клинических признаков заболевания лежит нарушение процесса формирования мышечных волокон в эмбриональном периоде, приводящее к появлению гипоплазии мышц с центрально расположенными ядрами, напоминающими миотубулы, характерные для эмбрионального периода формирования мышц. Такой морфологический дефект служит основным дифференциально-диагностическим критерием этого нозологического варианта ВСМ. Фенотип этой нозологии может быть обусловлен мутациями в 3 генах — миотубуларина, амфифизина и динамина 2-го типа — обусловливающих X-сцепленное рецессивное, аутосомно-



**Рис. 2.** Локализация белковых продуктов генов, ответственных за возникновение распространенных вариантов пояснично-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий. ПКМД — пояснично-конечностная прогрессирующая мышечная дистрофия; МДД/МДБ — мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера; ЭДМД — Эмери-Дрейфуса мышечная дистрофия; Chr. — хромосома. Источник: <http://www.bio.unipd.it/bam/PDF/12-1/02480AngeliniC.pdf> с модификациями

рецессивное и аутосомно-доминантное наследование заболевания соответственно. Показано, что нокаут всех этих генов у мышей вызывает нарушение дифференцировки миобластов. Таким образом, постановка диагноза центронуклеарной миопатии недостаточна для установления генетического варианта и обуславливает необходимость проведения уточняющей ДНК-диагностики.

**Аллельная гетерогенность.** Аллельная гетерогенность наследственных болезней, обусловленная мутациями в 1 гене, выявляет разнообразие функций этого гена и его продуктов во времени и пространстве и их участие в разных метаболических сетях. В большинстве случаев аллельные варианты, обусловленные различными мутациями в одном и том же гене, характеризуются различной тяжестью единого по клиническим проявлениям заболевания. При этом тяжесть клинических проявлений наследственного заболевания может зависеть от типа мутации или ее локализации в гене, обуславливающих различные нарушения функции белкового продукта. Мутации, нарушающие аминокислотную последовательность в значимых для функционирования белка доменах, лежат в основе возникновения тяжелых про-

явлений заболевания, в то время как мутации в функционально менее значимых участках белковой молекулы обуславливают более легкое течение болезни. Менее изучены механизмы аллельной гетерогенности, характеризующейся возникновением различных по клиническим проявлениям заболеваний при мутациях в одном и том же гене [5, 17].

Показано, что одна из причин феномена аллельной гетерогенности заключается в нарушении тканеспецифического альтернативного сплайсинга гена и/или процессинга белка. Для объяснения этого варианта аллельной гетерогенности рассмотрим механизмы возникновения некоторых ламинопатий. К настоящему времени описано 11 генетических вариантов заболеваний, обусловленных мутациями в гене ламина (*LAMINA A/C*), которые относятся к 4 группам наследственных заболеваний: прогрессирующие мышечные дистрофии, невральные амиотрофии, липодистрофии и прогероидные синдромы. Ген локализован на хромосоме 1q21.2–21.3 и содержит 12 экзонов. Он кодирует преламин — предшественник зрелых ламин А и С. Созревание ламина А происходит в результате сложной посттрансляционной модификации преламина А. По-

казано, что преламин состоит из 664 аминокислот, 98 из которых формируют уникальные мотивы на С-конце белковой молекулы. Считается, что наиболее значимый из них мотив СААХ (С — цитозин, АА — алифатические аминокислоты, Х — любая аминокислота), который используется для внедрения в ядерную мембрану. После закрепления на ядерной мембране этот мотив, вместе с 14 другими аминокислотами (647–661) отщепляется, таким образом, зрелый ламин А состоит из 646 аминокислот. Альтернативный сайт сплайсинга для образования ламин А и С находится в 10-м экзоне. В начале процессинга происходит добавление липидной группы к цитозину, входящему в состав СААХ-мотива (рис. 3). Показано, что все мутации в гене ламина, обуславливающие возникновение одного из наиболее распространенных синдромов преждевременного старения — прогерии и синдрома Гетчинсона–Гилфорда, нарушают процесс сплайсинга в области 3-го конца гена, что приводит к изменению процессинга преламина и накоплению его в клетке. Ряд авторов предлагают называть этот мутантный преламин прогерином [18]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что ламинины структурно и функционально связаны с другими белками ядерной оболочки, функции которых еще не изучены. Это свидетельствует о сложности процессов, происходящих с участием ламин, и позволяет предполагать, что клинический фенотип зависит не только от структуры мутантного ламина, но и от характера его взаимодействия с тканеспецифическими белками. Отсюда возникает необходимость поиска комплекса белков, функционирование которых нарушается из-за мутации в гене ламина. Решение этой проблемы способствовало бы расшифровке патогенеза заболевания и поиску эффективной терапии ламинопатий.

Другой механизм аллельной гетерогенности реализуется при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно, что основное количество случаев прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса наследуется Х-сцепленно рецессивно и обусловлено мутациями в гене эмерина. Исследования последних лет показали, что основная функция ламина в мышечной ткани — обеспечение правильной ориентации эмерина в ядерной оболочке, с которым он образует единый комплекс. Мутации в той части гена ламина, которая кодирует аминокислотную последовательность белка, обеспечивающую связь с эмерином, служат, таким образом, одной из причин аллельной гетерогенности.

Сходные механизмы возникновения генетической гетерогенности наблюдаются при дилатационной кардиомиопатии, при которой происходит нарушение взаимосвязи ламина с актином — основным наряду с миозинном белком, обеспечивающим мышечное сокращение.

Наиболее изучены патогенетические механизмы ламинопатий, сопровождающихся нарушением формирования жировой ткани (липидистрофий). Так, было

показано, что в структуре ламина имеется строго определенный участок, расположенный между аминокислотными остатками 227 и 487, необходимый для дифференцировки адипоцитов. Установлено, что именно в этом участке белковой молекулы происходит взаимодействие ламина с белком SREBP1, являющимся транскрипционным фактором при дифференцировке адипоцитов. По данным ряда авторов, мутации в гене ламина А/С, нарушающие аминокислотную последовательность указанного региона, неизбежно приводят к возникновению наследственных ламинопатий из группы липидистрофий [18, 19].

Интересно отметить, что в некоторых случаях замены одной и той же аминокислоты в полипептидной молекуле ламина на разные аминокислоты приводило к проявлению разных клинических фенотипов. Например, миссенс-мутация Arg527Pro обнаружена в случае мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, Arg527Cys — прогерии и синдрома Гетчинсона–Гилфорда, Arg527His — мандибулоакральной дистрофии. Напротив, замена аргинина в положении 482 на аминокислоты: триптофан (Arg482Trp), глутамин (Arg482Gln), лейцин (Arg482Leu) — неизменно приводила к заболеванию семейной липидистрофией типа FPLD. Возможно, что пониманию механизма возникновения тех или иных вариантов ламинопатий поможет изучение свойств белка при изменении заряда или размеров радикала в той аминокислоте, на которую происходила замена при миссенс-мутациях. Так, в выше приведенном примере положительно заряженная аминокислота аргинин в положении 527 заменялась неполярным гидрофобным пролином, полярным гидрофильным цистеином и положительно заряженным гистидином с циклическим радикалом, что приводило к кардинальному изменению клиники заболевания. В другом примере происходила замена аргинина в положении 482 на незаряженные аминокислоты, но с разными радикалами, и это не изменяло вариант патологии.

Таким образом, для практикующего врача-невролога консультирование больного зачастую заканчивается на этапе диагностики определенного наследственного заболевания, в то время как для врача-генетика диагностики определенной нозологической формы зачастую бывает недостаточно, так как требует идентификации определенного генетического варианта с использованием молекулярно-генетических методов. Идентификация определенного генетического варианта необходима: 1) для определения особенностей клинических проявлений и течения заболевания; 2) установления типа наследования генетического варианта и расчета повторного риска рождения больного ребенка в отягощенной семье; 3) планирования профилактических мероприятий в отягощенной семье, направленных на предотвращение рождения больного ребенка, основу которых составляет дородовая диагностика; 4) разработки методов патогенетической терапии и генотерапии.

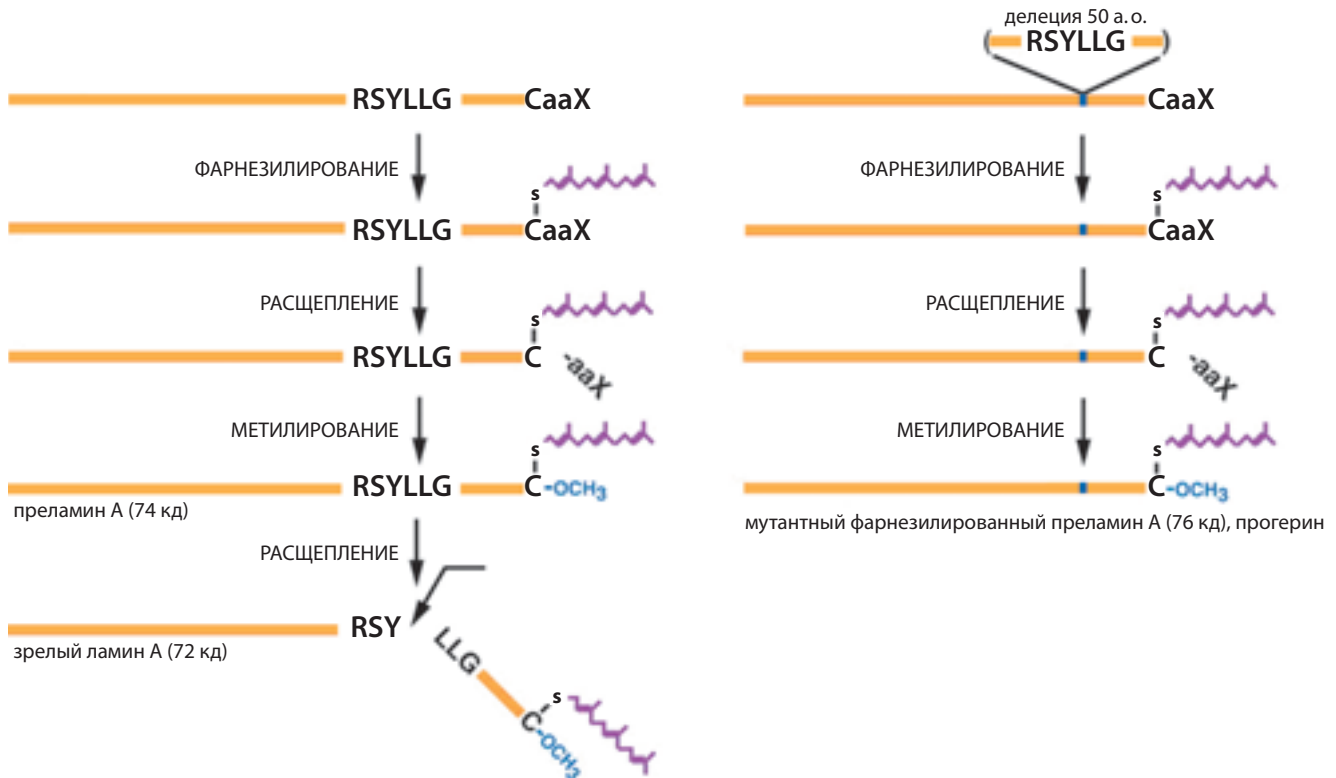


Рис. 3. Биогенез ламина А/С и его нарушение при синдроме Гетчинсона—Гилфорда.

Источник: Young S.G., Meta M., Yang S.H., Fong L.G. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J Biol Chem* 2006;281(52):39741–5

Существование локусной генетической гетерогенности НБНС создает существенные проблемы при проведении диагностического этапа медико-генетического консультирования семей с отягощенным анамнезом и требует разработки диагностического алгоритма, регламентирующего этапы диагностического поиска с использованием методов ДНК-анализа. Для создания такого алгоритма необходимы проведение исследований, направленных на поиск специфических клинических симптомов, характерных для определенного генетического варианта, а также анализ частот встречаемости отдельных генетических вариантов в той или иной популяции. Зачастую поиск таких симптомов оказывается безрезультатным и при постановке диагноза приходится оперировать лишь различиями в частотах встречаемости отдельных признаков при различных генетических вариантах.

Еще одной проблемой медико-генетического консультирования при НБНС является наличие неполной пенетрантности мутантного гена, а также наличие внутрисемейного полиморфизма — различных по тяжести клинических проявлений у пораженных членов семьи, являющихся носителями мутации в одном и том же гене. До настоящего времени нет четких данных о причинах этих феноменов. Достаточно хорошее объяснение феномену антиципации удалось получить только у больных с наличием экспансии тринуклеотидных повторов в различных генах. Так, показано, что

появление вариантов хореи Гентингтона и миотонической дистрофии 1-го типа с ранним началом обусловлено значимым увеличением количества повторов в генах *HTT* на хромосоме 4p16.3 и *DMPK* на хромосоме 19q13.3 в мужском и женском мейозах соответственно.

В качестве одной из гипотез, объясняющих возникновение внутрисемейного клинического полиморфизма, предполагается влияние генов-модификаторов, локализованных в том же хромосомном регионе, что и мутантный ген, или на другой хромосоме, а также влияние полиморфных аллелей генов, осуществляющих сходные функции. Благодаря исследованиям последних лет удалось обнаружить несколько таких генов. В качестве примера рассмотрим генетические механизмы возникновения проксимальных спинальных мышечных атрофий (СМА) 1–3-го типов. Идентифицировано 3 аллельных варианта заболевания, имеющих сходные клинические проявления, но значительно отличающиеся по возрасту начала и тяжести течения заболевания. Первый вариант — болезнь Верднига—Гоффманна — возникает в первые 6 мес жизни и характеризуется злокачественным течением, приводящим к смерти больных до 2-летнего возраста. Второй, промежуточный вариант манифестирует в интервале от 6 до 18 мес и характеризуется более доброкачественным течением и большей продолжительностью жизни. Третий вариант — болезнь Кугельберга—Веландера — возникает в интервале от 18 мес

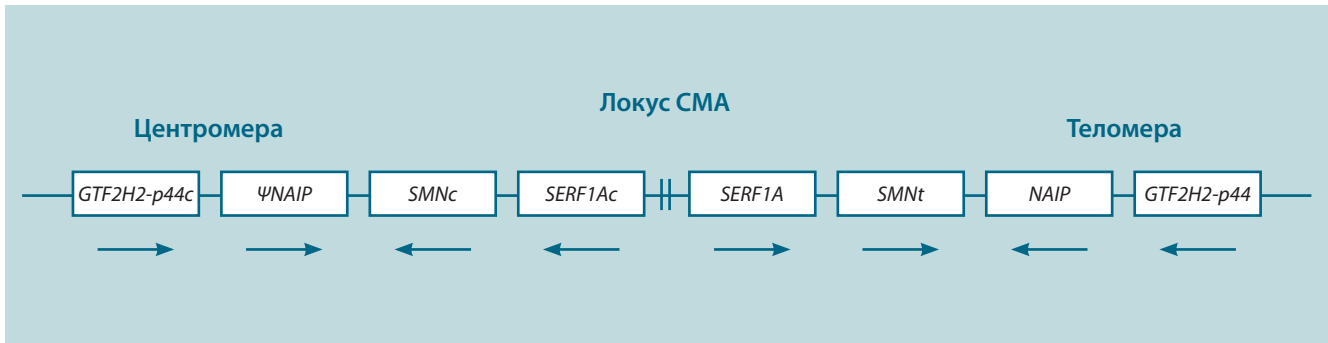


Рис. 4. Расположение генов на хромосоме 5q 12.2–13.3, вносящих вклад в модификацию тяжести проксимальных спинальных амиотрофий 1–3-го вариантов

до 20 лет, больные самостоятельно передвигаются и их продолжительность жизни составляет в среднем 30–40 лет. Все 3 варианта наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены мутациями в гене *SMNt*, картированном на хромосоме 5q12.2–13. Основной тип мутации — делеции 7-го и/или 8-го экзонов гена, обнаружение которых является необходимым и достаточным условием диагностики всех 3 вариантов заболевания. Показано, что различия тяжести клинических проявлений аллельных вариантов проксимальной спинальной амиотрофии обусловлено влиянием генов-модификаторов, локализованных в том же хромосомном регионе, что и ген *SMNt* [20, 21]. Эта область представлена инвертированным повтором и включает еще 3 гена, мутации в которых могут вносить вклад в модификацию тяжести клинических проявлений спинальных амиотрофий (рис. 4). Так, более чем у половины больных со спинальной амиотрофией 1-го типа наряду с делециями в гене *SMNt* обнаруживается мутация в гене *NAIP* при гомозиготном состоянии, а у 15–25% оказывается делетированным еще и ген *H4F5t*. Делеции этих генов у больных со 2-м вариантом СМА обнаруживаются гораздо реже, а у больных с вариантом Кугельберга—Веландер совсем не встречаются. Еще одним фактором, модифицирующим тяжесть течения заболевания, является количество центромерных копий гена *SMNc*. Нуклеотидная последовательность этого гена сходна с таковой в гене *SMNt*, но отличается по одному экзону. Кодируемый этим геном белковый продукт может до некоторой степени замещать отсутствие гена *SMNt*. Показано, что у больных с СМА 2-го и особенно 3-го типа количество копий этого гена увеличено.

Кроме того, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о наличии у больных СМА родственников с наличием делеции в гене *SMNt* в гомозиготном состоянии, но не имеющих клинических проявлений [22]. Иначе говоря, это одно из немногих наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого выявлена неполная пенетрантность гена. Исследования, проведенные G.E. Orrea и соавт. [23], позволили выявить механизмы этого явления. С учетом того, что все непораженные

носители были женщины, высказано предположение о наличии гена-модификатора на хромосоме X. Эти предположения подтвердились. Установлено, что таким модификатором является ген *PLS3*, локализованный на хромосоме Xq23 и экспрессирующий белок пластин 3-го типа. Показано, что концентрация этого белка у непораженных носительниц повышена. Известно, что этот белок играет важную роль в аксоногенезе посредством увеличения продукции F-актина. Увеличение уровня этих белков способно нивелировать патологические последствия нарушения функционирования продукта гена *SMNt* посредством увеличения длины и степени ветвления аксонов мотонейронов спинного мозга. Таким образом, выявлено несколько факторов, оказывающих модифицирующее влияние на тяжесть клинических проявлений СМА — протяженность делеции на хромосоме 5q12.2–13.3, с захватом генов *NAIP* и *p44*, число копий генов *SMNc* и повышение концентрации белка пластина — продукта гена на хромосоме X. Полученные результаты, свидетельствующие о модифицирующем влиянии различных белковых продуктов, открывают хорошие перспективы для лечения больных спинальной амиотрофией, как с использованием генотерапии, так и направленные на увеличение экспрессии генов *SMNc* и *PLS3*.

Таким образом, бурное развитие молекулярной генетики в последнем десятилетии позволило получить новые данные об этиологии и механизмах патогенеза значительного числа НБНС, что привело к увеличению информации об особенностях клинических проявлений, уточнению границ клинического полиморфизма отдельных генетических вариантов, способствовало совершенствованию их классификационной структуры, способствовало диагностике и профилактики. Выявлено существование выраженной генетической гетерогенности, как аллельной, так и локусной, всех групп НБНС, наличие которой существенно затрудняет уточнение диагноза определенного генетического варианта, расчета риска рождения больного ребенка в отягощенных семьях и планирования в них профилактических мероприятий.

Одним из способов решения этой проблемы является создание алгоритмов диагностики отдельных генети-

ческих вариантов НБНС на основании анализа особенностей их клинических проявлений и спектра мутаций в различных этнических группах. В Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН в течение ряда лет велись работы в этом направлении, итогом которых стало создание алгоритмов диагностики наследственных демиелинизирующих моторно-сенсорных полинейропатий, поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий с аутосомно-рецессивным типом наследования, врожденных прогрессирующих мышечных дистрофий и СМА. Использование этих алгоритмов позволяет существенно снизить экономические и временные затраты на проведение дорогостоящих методов ДНК-анализа и оптимизировать процесс медико-генетического консультирования отягощенных семей. Результаты проведенных исследований и анализ данных литературы свидетельствуют о постоянно увеличивающемся количестве генетических вариантов НБНС. Тем не менее большинство практикующих врачей-неврологов хорошо знакомы с особенностями клинических проявлений и типами наследования нескольких десятков форм моногенных НБНС, несмотря на то что их число насчитывает более 500 форм и с каждым годом эта цифра возрастает. В последние годы опубликован ряд научных статей и монографий по наиболее распространенным и значимым классам НБНС. Однако до настоящего времени отсутствует источник, позволяющий одновременно получить исчерпывающую информацию об этиопатогенезе, особенностях клинических проявлений, диагностических возможностях различных параклинических методов, типах наследования и способах профилактики этих заболеваний. Это связано прежде всего с трудностями получения и анализа информации об особенностях клинических проявлений, способах параклинической диагностики и механизмах этиопатогенеза идентифицированных генетических вариантов. Отсутствие такой информации приводит к неправильной или несвоевременной диагностике заболеваний и снижению эффективности медико-генетического консультирова-

ния отягощенных семей. Таким образом, возникает разрыв между научными достижениями и их использованием в практической неврологии и генетике.

Решению этой проблемы может способствовать создание автоматизированной информационно-поисковой системы, содержащей информацию о клиникогенетических характеристиках большого числа НБНС [24]. Использование такой программы в клинической работе врача-невролога и генетика является наилучшим видом помощи при постановке диагноза и разработке эффективных мер профилактики. Существующие в настоящее время зарубежные информационно-диагностические программы охватывают широкий круг наследственных заболеваний, но при этом содержат недостаточно полные описания клиникогенетических характеристик НБНС. Недостатки имеющихся программ заключаются также в отсутствии динамического характера описания клинического портрета и справочного материала по отдельным классам и группам заболеваний, что существенно снижает возможность использования данных программ как обучающих систем. Кроме того, англоязычные программы, по понятным причинам, не всегда доступны для широкого круга пользователей.

Все это обусловило необходимость разработки информационно-диагностической поисковой системы для наследственных болезней нервной системы, ориентированной на отечественного пользователя и включающей всю информацию, необходимую для постановки диагноза, изложенную в удобной и приемлемой для отечественного пользователя форме. В МГНЦ РАМН создана информационно-поисковая система по наследственным нервно-мышечным заболеваниям, которая не только помогает уточнению диагноза НБНС по заданному пользователем признакам, но и содержит большое количество справочного материала, выполняющего функции учебного пособия, который может постоянно обновляться по мере появления новых данных о клинике и этиологии различных нозологических форм.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Часть 1. СПб.: Интермедика, 2000.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МИА, 2006.
4. Тверская С.М., Чухрова А.Л., Дадали Е.Л. и др. Разнообразие клинических проявлений моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в одном гене. Мед генетика 2007;6:3–11.
5. Aebi U., Cohn J., Buchle L. et al. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate filament type filaments. Nature 1986;323:560–4.
6. Angelini C. Limb-girdle muscular dystrophies heterogeneity of clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms. Acta Myol 2004;23:130–13.
7. Campbell L., Potter A., Ignatius J. et al. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. Am J Hum Genet 1997;61:40–50.
8. Hentati A., Lamy C., Melki J. et al. Clinical and genetic heterogeneity of Charcot-Marie-Tooth disease. Genomics 1992;126:155–7.
9. Давиденков С.Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л.: Изд-во ВИЭМ, 1934. 139 с.
10. Дадали Е.Л., Щагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Особенности клинических

проявлений поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А у российских больных. Журн неврол и психиатр 2010;4:79–83.

11. Шагина О.А., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Нарушение структуры и функции хондриома как причина возникновения наследственной моторно-сенсорной нефропатии 2А типа. Мед генетика 2006;5(3):13–7.
12. Berger P., Young P., Suter U. Molecular cell biology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Neurogenetics* 2002;4:1–15.
13. Boerkoel C.F., Takashima H., Garcia C.A. et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype–phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002;51:190–201.
14. Houlden H., Reilly M.M. Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8(1–2):43–62.
15. Keller M.P., Chance P.E. Inherited neuropathies: from gene to disease. *Brain Pathol* 1999;9:327–41.
16. Lewis R.A. Clinical electrophysiology and pathophysiology: lessons from studies in demyelinating neuropathies. *J Neurol Sci* 2004;220(1–2):125–6.
17. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. *Мед генетика* 2004; 3:569–76.
18. Young S.G., Meta M., Yang S.H., Fong L.G. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J Biol Chem* 2006;281(52):39741–5.
19. Stephen L. Maiment, Juliet A. Ellis Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. *Expert Reviews in Molecular Medicine*: <http://www.expertreviews.org/02004842h.htm>. — 2002
20. Cobben J.M., van der Steege G., Grootsholten P. et al. Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 1995;57:805–8.
21. Samilchuk E., D'Souza B., Bastaki L. Deletion analysis of the SMN and NAIP genes in Kuwaiti patients with spinal muscular atrophy. *Hum Genet* 1996; 98:524–7.
22. Jedrzejowska M., Borkowska J., Zimowski J. et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Europ J Hum Genet* 2008;16:930–4.
23. Oprea G.E., Kroeber S., McWhorter M.L. et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008;320: 524–7.
24. Угаров И.В., Дадали Е.Л., Евдокименков В.А. Информационно-поисковая диагностическая система для наследственных нервно-мышечных заболеваний. *Мед генетика* 2004;9:428–32.

## Чрескожная высокочастотная селективная ризотомия в терапии тригеминальной невралгии при рассеянном склерозе

В.М. Тюрников, А.В. Переседова, А.О. Гуца, И.А. Завалишин  
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Контакты: Анастасия Вячеславовна Переседова [neuro\\_inf@neurology.ru](mailto:neuro_inf@neurology.ru)

*Невралгия тройничного нерва (НТН) является относительно редким, но инвалидизирующим симптомом при рассеянном склерозе (РС). В качестве наиболее частой причины считается наличие очага демиелинизации в варолиевом мосту. При ограничении возможностей медикаментозной терапии НТН при РС в связи побочными эффектами рассматривается возможность различных методов хирургического лечения, в том числе проведение чрескожной высокочастотной селективной ризотомии (ЧВСП). Приведены литературные и собственные данные оценки эффективности и безопасности ЧВСП при НТН у 16 больных РС. Полученные результаты позволили заключить, что ЧВСП является безопасным, повторяемым и эффективным методом симптоматического хирургического лечения НТН при РС при неэффективности/непереносимости медикаментозной терапии.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, невралгия тройничного нерва, чрескожная высокочастотная селективная ризотомия

### Percutaneous high-frequency selective rhizotomy in the trigeminal neuralgia therapy in multiple sclerosis

V.M. Tyurnikov, A.V. Peresedova, A.O. Gushcha, I.A. Zavalishin  
Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Trigeminal neuralgia is a rare symptom of multiple sclerosis affecting the disability. Multiple sclerosis related trigeminal neuralgia has been attributed to a demyelinating lesion in the pons. When the adequate pain drug-relieve therapy is not possible or when the patient becomes refractory to the treatment or can not continue pharmacological treatment because of the side effects, surgical intervention, including percutaneous radiofrequency rhizotomy is being discussed. Literature review and the data upon the efficiency and safety of this neurosurgical treatment in 16 patients with multiple sclerosis have been analyzed. Percutaneous radiofrequency rhizotomy has been proved to be a safe, reproducible and effective method of the symptomatic surgical treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis in cases of the intolerance/inefficiency of the pharmacological therapy.*

**Key words:** multiple sclerosis, trigeminal neuralgia, percutaneous radiofrequency rhizotomy

Невралгия тройничного нерва (НТН) — относительно редкий клинический симптом при рассеянном склерозе (РС): 1,9–4,9% случаев, однако данное заболевание характеризуется 20-кратным повышением риска развития НТН [1]. При этом РС часто (в 18% случаев) становится причиной двусторонней НТН [2]. Мучительные пароксизмальные атаки простреливающих болей, развивающиеся спонтанно или при воздействии на триггерные зоны, являются достаточно изнуряющими и инвалидизирующими, значительно влияющими на качество жизни пациентов, что и определяет необходимость адекватной симптоматической терапии НТН при РС.

Развитие НТН при РС в течение длительного времени связывали с наличием очага демиелинизации в варолиевом мосту, однако в последнее время в связи с развитием нейровизуализационных методик были высказаны предположения о роли нейроваскулярного конфликта при данной патологии, однако его достоверного подтверждения получено не было.

Так, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 6 пациентов с НТН при РС очаги демиелинизации, локализованные в стволе головного мозга,

вовлекали в процесс волокна тройничного нерва, в частности в зоне входа сенсорных волокон в ствол мозга. Компрессия тройничного нерва сосудом не выявлена в данной группе пациентов, что позволило рассматривать в качестве непосредственной причины НТН при РС наличие демиелинизирующего поражения волокон тройничного нерва в варолиевом мосту [3].

Для уточнения причин и механизмов тригеминальной боли при РС было проведено исследование, включавшее 130 пациентов [1]. Были выделены 3 группы пациентов: с НТН в течение не менее 6 последних месяцев ( $n = 50$ ), с другими тригеминальными сенсорными нарушениями (постоянные боли, дизестезии или гипестезия) ( $n = 30$ ) и контрольная группа пациентов без вовлечения тройничного нерва ( $n = 50$ ). Помимо клинической оценки, проводилось электрофизиологическое исследование тригеминальных рефлексов (блинк-рефлекс и массетер-рефлекс), а также МРТ.

При анализе клинических данных в группе пациентов с НТН было достоверно показано более позднее начало РС, а также отмечено, что НТН развивалась значительно позже других неврологических симпто-

мов. При этом соотношение правосторонней/левосторонней локализации НТН составило 3/2, что соответствует асимметрии и при классической НТН. При исследовании тригеминальных рефлексов у большинства пациентов с НТН (89%) отмечены электрофизиологические изменения, отражающие замедление латентности ранних компонентов ответов. При этом в группе с другими тригеминальными сенсорными нарушениями отмечена аналогичная частота изменений (85%) в отличие от асимптомной группы (7%). При МРТ очаги в стволе головного мозга при НТН и других тригеминальных сенсорных нарушениях выявлялись значительно чаще, чем в контрольной группе (84, 96 и 1% соответственно). При этом локализация очагов отличалась у пациентов с НТН и без нее. Так, при НТН с наибольшей вероятностью очаги располагались в вентролатеральных отделах средней части варолиевого моста. В то же время при других тригеминальных сенсорных нарушениях очаги были рассеяны по всему стволу головного мозга. Кроме этого, при сопоставлении контрольной подгруппы с группой с НТН выявлена высокая вероятность поражения вентролатеральных отделов моста между зоной входа корешка тройничного нерва и его ядрами, т. е. вдоль интрапонтинной части первичных тригеминальных афферентных путей. Аналогичное сопоставление при других тригеминальных сенсорных нарушениях по отношению к контрольной группе также выявило высокую вероятность локализации очагов в варолиевом мосту, однако более каудально, медиально и дорсально, включая спинальный тригеминальный комплекс.

Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что у большинства больных РС причиной НТН являются демиелинизирующие очаги вдоль первичных (пресинаптических) тригеминальных афферентных путей в варолиевом мосту. Кроме этого, обсуждается также возможность двойственной патологии с участием помимо РС невровазкулярного конфликта. Однако последний не является первичной и единственной причиной НТН при РС, что подтверждается значительно более высокой частотой изменений тригеминальных рефлексов по сравнению с пациентами с классической НТН, вызванной невровазкулярным конфликтом. При других типах болевого синдрома наиболее вероятной причиной является демиелинизирующее поражение нейронов 2-го порядка.

При электронной микроскопии образцов, полученных при ризотомии у 6 пациентов с НТН при РС, во всех случаях выявлена демиелинизация в проксимальной (центральная нервная система) части корешка нерва, ассоциированная с глиозом и различной выраженностью воспалительных изменений. Также отмечены кластеры соприкасающихся аксонов без глиальных промежутков. По данным экспериментальных исследований, подобное расположение демиелинизированных аксонов приводит к спонтанной им-

пульсной активности и эфпатической передаче возбуждения. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что демиелинизация и соприкосновение (наложение) аксонов могут быть ключевым аспектом патогенеза НТН [4]. Подобное заключение согласуется с мнением и других авторов, согласно которому демиелинизация первичных афферентных путей приводит к увеличению чувствительности нервных волокон к эктопическому возбуждению и высокочастотным импульсам [1, 5].

Первоначально при возникновении НТН при РС используется фармакотерапия. Согласно рекомендациям AAN (Американской академии неврологии) и EFNS (Европейской федерации неврологических обществ) (2008) при классической НТН эффективным лекарственным средством является карбамазепин; вероятная эффективность показана для окскарбамазепина, возможная — для баклофена, ламотриджина и пимозиды; недостаточно данных для подтверждения или опровержения эффективности клоназепамы, габапентина, фенитоина, тизанидина, топического капсаицина, вальпроата [6].

В то же время при симптоматической НТН при РС не было плацебо-контролируемых исследований, а проводились только небольшие открытые исследования. Так, в группе из 18 пациентов показана большая эффективность ламотриджина по сравнению с карбамазепином [7]. Проведены 3 исследования, включающие в общем 19 пациентов, свидетельствующие об эффективности габапентина в качестве монотерапии или в комбинации с карбамазепином [8–10]. В 1 исследовании описана эффективность топирамата у 6 больных РС [11]. Также в 2 исследованиях показана эффективность мизопроста (аналога простагландина E<sub>1</sub>) у 25 пациентов [12, 13].

Однако возможности медикаментозной терапии НТН при РС ограничены тем, что стандартные терапевтические дозы назначаемых антиэпилептических препаратов не всегда обеспечивают адекватное уменьшение болей, а также при их использовании возможно ухудшение неврологической симптоматики, что приводит, особенно в старшей возрастной группе, к непереносимости и/или токсичности этих препаратов [14]. Подобные явления особенно характерны для эффективного и широко используемого карбамазепина, на фоне приема которого могут отмечаться усиление мышечной слабости, нарушение координации, седативное действие. По данным ряда авторов, отмечена несколько лучшая переносимость баклофена [14].

При неэффективности/непереносимости медикаментозной терапии встает вопрос о хирургическом лечении НТН, в том числе и при РС. По мнению ряда авторов, нейрохирургические методики при соблюдении четких критериев отбора в значительной степени способствуют улучшению симптомов при РС при низком риске осложнений, что, следовательно, может значительно улучшить качество жизни этих пациентов [15].

Хирургические подходы, используемые при НТН, включают периферическое хирургическое вмешательство, чрескожные аблятивные процедуры, стереотаксическую радиохирургию и микроваскулярную декомпрессию [16].

Периферическое вмешательство с использованием криотерапии, неврэктомии, алкогольной блокады или радиочастотного воздействия приводит к повреждению периферических ветвей тройничного нерва. Подобные методики наименее инвазивны, но характеризуются малой эффективностью и высокой частотой рецидивов.

Чрескожные аблятивные методики основаны на разрушении нерва на уровне Гассерова узла посредством чрескожной радиочастотной термокоагуляции, баллонной компрессии, инъекций глицерола или их комбинации. Эти нейродеструктивные процедуры имеют хороший начальный результат, сопровождаются меньшими рисками по сравнению с микроваскулярной декомпрессией, однако ассоциируются с высоким риском рецидивов болевого синдрома. Возможные осложнения, в частности, включают потерю тактильной чувствительности, дизестезии, временную слабость *m. masseter*, повреждение роговицы.

Стереотаксическая хирургия (гамма-нож) воздействует на тройничный нерв на уровне зоны входа корешка в головной мозг с использованием дозы облучения 70–90 Гр. Эта процедура малоинвазивна, исходы аналогичны таковым при аблятивных процедурах. Однако может наблюдаться латентный период от 3 до 6 мес до максимального уменьшения болей. Нарушения чувствительности на лице, парестезии и дизестезии — наиболее частые осложнения.

Микроваскулярная декомпрессия сосудов, компрессирующих корешок нерва, является эффективным методом с низкой частотой рецидивов НТН. Однако он требует краниотомии в задней черепной ямке и сопровождается риском развития нарушений слуха, атаксии, инфаркта ствола мозга, повреждением мозжечка и даже летальным исходом.

При вторичном характере НТН на фоне заболевания ЦНС хирургическое вмешательство должно быть максимально осторожным и менее агрессивным. Необходимо также учитывать, что в целом при РС описана тенденция к меньшей эффективности хирургического лечения.

Хотя вопрос о наиболее оптимальном способе хирургического вмешательства при НТН в общей популяции остается спорным, чрескожные процедуры наиболее широко используются в качестве метода выбора при НТН у больных РС [17].

В литературе обсуждалась возможность проведения микроваскулярной декомпрессии при НТН у пациентов с РС. Однако данные исследователей противоречивы. По сообщениям ряда авторов, в ходе проведенной операции микроваскулярной декомпрессии у 35 пациентов

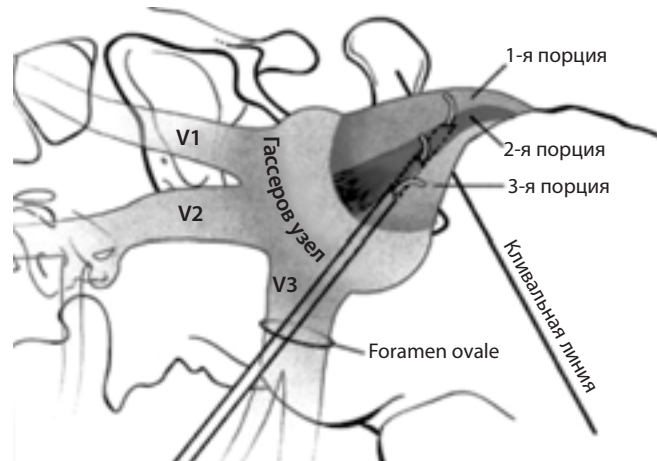


Рис. 1. Схематичное изображение положения электрода в области Гассерова узла

с НТН при РС выраженный нейроваскулярный конфликт выявлен только у 46%. Показаны менее эффективные результаты подобного хирургического лечения по сравнению с группой пациентов с идиопатической НТН, что позволило авторам сделать заключение о значительной роли центральных механизмов в генезе болевого синдрома при НТН при РС [18]. В связи с высокой частотой рецидива болей и риском осложнений при микроваскулярной декомпрессии высказано мнение о том, что данная процедура не должна быть рекомендована пациентам с НТН при РС [19]. Согласно данным другого исследования при использовании микроваскулярной декомпрессии из 15 пациентов с НТН при РС полное или значительное уменьшение НТН отмечено в 47% и 27% соответственно. Это позволило авторам заключить, что при данном виде симптоматической НТН микроваскулярная декомпрессия может быть рекомендована [20].

В связи с противоречивостью результатов, за исключением случаев достоверного выявления сосудистой компрессии тройничного нерва по данным МРТ, наиболее общепринятым при НТН у больных РС являются процедуры, воздействующие на Гассеров узел. При этом методом первого выбора считается чрескожная высокочастотная селективная ризотомия (ЧВСР). ЧВСР создает контролируемую термическую деструкцию в структурах Гассерова узла, которая препятствует передаче сенсорных импульсов и развитию болевых пароксизмов; имеется возможность контролировать локацию электрода по отношению к порциям узла. Долгосрочная эффективность при этом пропорциональна степени послеоперационной гипестезии [21]. Схема расположения электрода в области Гассерова узла и его изображение, полученное с помощью компьютерной томографии, показаны на рис. 1, 2. Осложнения радиочастотной ризотомии минимальны, отмечаются корнеальные осложнения (утрата цилиарного рефлекса и кератит); нарушения жевания, болезненные дизестезии или не-

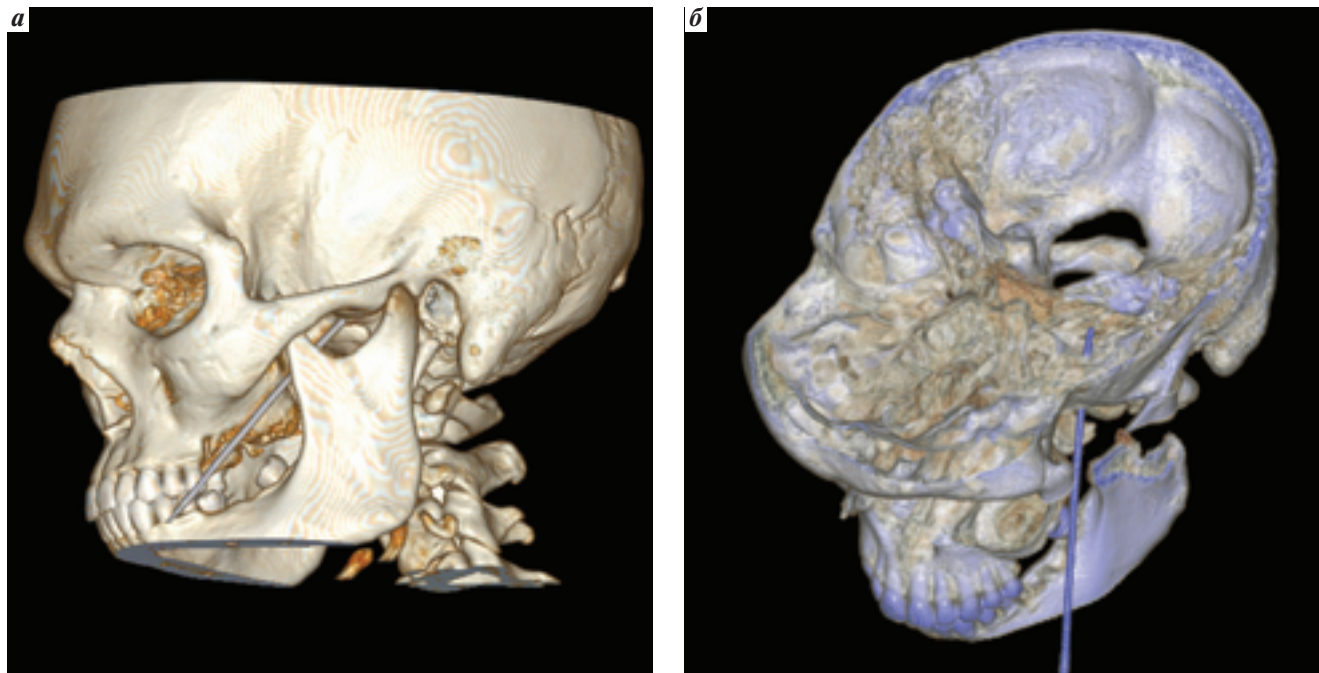


Рис. 2. Положение электрода во время операции ЧВРС по данным КТ головы в режиме 3D реконструкции (а) и в аксиальной проекции (б)

переносимость онемения лица относительно редки [17]. В целом данная процедура проста, безопасна, легко повторяема и эффективна у пациентов с НТН при РС.

Так, по данным ряда авторов, чрескожная контролируемая радиочастотная ризотомия (25 процедур) выполнена 17 пациентам с НТН при РС, у 1 из них имелась двусторонняя симптоматика [14]. До хирургического лечения медикаментозная терапия включала фенитоин, карбамазепин, баклофен, клоназепам в качестве монотерапии или в комбинации. Период наблюдения в среднем составил 5 лет. Полное избавление от болевого синдрома после первой процедуры отмечено в ~71% наблюдений, в целом — в 82% случаев. В остальных наблюдениях отмечен неполный эффект, эти пациенты продолжили медикаментозную терапию. Осложнений не отмечено; ранний рецидив боли зарегистрирован у 2 больных, в то время как общий процент рецидивов составил 29%.

Сходные результаты получены и другими авторами в ходе проведения чрескожной радиочастотной ризотомии 13 пациентам с НТН при РС: полное исчезновение болевого синдрома без дополнительной медикаментозной терапии отмечено у 81% пациентов [17]. Однако зафиксирован более высокий процент рецидивов боли (50%) при среднем периоде наблюдения 52 мес. Осложнения процедуры не отмечались, развивающееся онемение лица хорошо переносилось.

Обсуждается вопрос и о возможности использования данной методики при двусторонней НТН. Так, билатеральное повреждение Гассерова узла может привести к выраженным нарушениям жевания и глотания вследствие паралича *m. masseter* и потери тактильной

чувствительности во рту. Однако в обоих вышеуказанных исследованиях в случаях с билатеральной НТН при РС была успешно использована радиочастотная ризотомия.

Еще одной разновидностью чрескожных методик является ризотомия глицеролом (инъекции глицерола), однако она не имеет преимуществ по сравнению с радиочастотной ризотомией, поскольку сопровождается неконтролируемой и непредсказуемой степенью повреждения Гассерова узла и может приводить к нежелательным последствиям. По мнению ряда авторов, в связи с более низкой эффективностью, неконтролируемой и непредсказуемой потерей чувствительности, ризотомия глицеролом не может быть рациональной альтернативой радиочастотной терморизотомии при НТН при РС [14]. Преимуществом радиочастотной ризотомии перед баллонной компрессией также является более точный контроль локализации и степени разрушения Гассерова узла [17].

Согласно результатам лечения НТН при РС гамма-ножом у 37 лиц данная методика также была эффективной, минимально инвазивной, при этом процент осложнений (парестезии) составил 5,4% [22].

В ФГБУ НЦН РАМН проводятся аналогичные операции. Выполнено лечение 16 пациентов с РС (9 женщин, 7 мужчин в возрасте от 34 до 52 лет), которым за последние 7 лет проводилась ЧВРС в связи с НТН. Продолжительность болезни составила от 5 до 28 лет. У 10 пациентов болевой синдром имел место справа, у 6 — слева. Распределение пациентов по вовлеченным в патологический процесс ветвям тройничного нерва было следующим: III ветвь — у 9 пациентов, сочетание

II и III ветви — у 6, поражение всех ветвей — у 1 больной. У 14 пациентов степень выраженности болевого синдрома составила 8–9 баллов по визуально-аналоговой шкале, у 2 больных — 6–7 баллов. Обязательным условием прекращения операции было получение выраженной гипалгезии в соответствующей пораженному корешку зоне. После завершения процедуры достигнуто полное прекращение болевого синдрома у всех пациентов. Рецидивы боли наблюдались у 6 больных (у 4 — в течение 1 года, у 2 — через 2 года после операции). Пациентам с рецидивами болей была проведена повторная операция с хорошим эффектом. У 2 больных после ЧВСР с одной стороны боли появились на стороне противоположной операции, им также проведена повторная операция с другой стороны с хорошим эффектом. В послеоперационном периоде у 4 больных имели место негрубые осложнения в виде дизестезии разной степени выраженности на стороне операции, требующие дополнительного лечения.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение пациента с двусторонней НТН на фоне вторично-прогредиентного течения РС.

*Пациент П., 53 лет, впервые в 1974 г. (в возрасте 16 лет) стал прихрамывать на правую ногу. Весной 1977 г. появилось двоение при взгляде влево. Осенью 1977 г. возникло онемение левой щеки, живота и кисти левой руки, уменьшившееся в течение 1 мес самостоятельно. В феврале 1978 г. появилась слабость в ногах, при МРТ головного мозга были выявлены очаги демиелинизации. На фоне лечения преднизолоном (с дозы 80 мг с постепенным снижением) симптоматика полностью регрессировала. В 1980 г. отмечалось ухудшение в виде нарушения глотания, левостороннего гемипареза, гипестезии на лице с неполным регрессом. В дальнейшем до 1982 г. состояние оставалось относительно стабильным, проводились курсы сосудисто-метаболической терапии. С 1982 г. стала постепенно нарастать слабость в ногах, с 1984 г. появилась шаткость при ходьбе.*

*С 1984 г. отмечал НТН в зоне II, III ветви периодически то с одной, то с другой стороны. Принимал до 6 таблеток карбамазепина в сутки с положительным эффектом. В зависимости от выраженности болевого синдрома доза препарата варьировалась вплоть до полной отмены. Однако при приеме карбамазепина отмечал слабость в ногах, выраженность которой менялась, что тоже влияло на коррекцию дозы данного лекарственного препарата. Во время ухудшений (на фоне постепенного ухудшения симптомов эпизоды нарастания слабости в ногах, не связанные с приемом карбамазепина) в марте 2000 г. проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим переходом на курс таблетированного преднизолона, в мае 2002 г. пульс-терапия проведена повторно.*

*Неврологический статус на июль 2000 г.: движения глазных яблок ограничены (не доводит OD вправо до наружной спайки на 3 мм, OS — минимальные движения*

*вправо); при взгляде вправо крупноамплитудный горизонтальный монокулярный нистагм за счет OD, при взгляде влево — крупноамплитудный нистагм, больше за счет OS, среднеамплитудный вертикальный нистагм; легкий периферический парез лицевого нерва слева; при фонации хуже напрягается левая половина мягкого неба, глоточный рефлекс снижен; язык при высовывании — по средней линии; легкая дизартрия, периодически дисфагия; сила снижена до 4 баллов в левой руке, преимущественно проксимальные отделы, выраженный парез в ногах; мышечный тонус повышен по спастическому типу в пронаторах предплечья слева, в ногах — гипотония; сухожильные и периостальные рефлексы повышены; рефлекс Бабинского, аналог рефлекса Россолимо, клонус стопы с 2 сторон; снижен нижний брюшной рефлекс слева, другие брюшные рефлексы отсутствуют; дисметрия при выполнении пальце-носовой пробы, выполнение пяточно-коленной затруднено из-за пареза; шаткость в пробе Ромберга; походка паретически-атактическая, ходит с опорой в пределах палаты; расстройства чувствительности не выявлены; редкие императивные позывы на мочеиспускание.*

*С июля 2000 г. по июнь 2002 г. проходил курс терапии копаксоном, на фоне которого отмечались как общие постинъекционные, так и местные реакции.*

*С июля 2002 г. проводился курс терапии интерфероном бета-1b (бетаферон, экставиа), отмечались гриппоподобные, местные реакции, а также незначительное повышение печеночных ферментов. Также проводился курс детрузитола.*

*В январе 2007 г. вместо карбамазепина был назначен топирамат, однако в связи с выраженным головокружением данный препарат был отменен и продолжен курс карбамазепина.*

*При ухудшении состояния с нарастанием НТН преимущественно слева в мае 2010 г. проведена операция ЧВСР слева. Наблюдался положительный эффект в виде полного регресса невралгических болей, отмечено онемение щеки. При ухудшении в виде нарастания болей в правой половине лица в мае 2011 г. проведена ЧВСР справа также с положительным эффектом в виде полного регресса невралгических болей.*

*Таким образом, в данном наблюдении у пациента через 10 лет от начала РС появилась двусторонняя НТН, которая носила стойкий характер, отсутствовал полный контроль болевого синдрома на фоне приема указанных лекарственных средств, при этом отмечались побочные эффекты терапии. Проведенная двусторонняя ЧВСР позволила достигнуть полного эффекта с регрессом болевого синдрома. Несмотря на двустороннее вмешательство, осложнения отмечены не были.*

Приведенные данные позволили сделать заключение, что ЧВСР является безопасным, эффективным, с возможностью повторного применения методом симптоматического нейрохирургического лечения НТН при РС и может быть рекомендована при неэффективности/непереносимости медикаментозной терапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Cruccu G., Biasiotta A., Di Rezze S. et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*, 2009;143(3):186–91.
2. Brisman R. Bilateral trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1987;67(1):44–8.
3. Gass A., Kitchen N., MacManus D.G. et al. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1997;49(4):1141–4.
4. Love S., Gradidge T., Coakham H.B. Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27(3):238–44.
5. Devor M., Amir R., Rappaport Z.H. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002; 18(1):4–13.
6. Cruccu G., Gronseth G., Alksne J. et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15:1013–28.
7. Leandri M., Lundardi G., Inglese M. et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;247(7):556–8.
8. Khan O.A. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51(2):611–4.
9. Solaro C., Lundardi G.L., Capello E. et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51(2):609–11.
10. Solaro C., Messmer Uccelli M., Uccelli A. et al. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;44(1):45–8.
11. Zvartau-Hind M., Din M.U., Gilani A. et al. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000;55(10):1587–8.
12. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250(5):542–5.
13. Reder A.T., Arnason B.G. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. *Neurology* 1995;45(6):1097–100.
14. Kanpolat Y., Berk C., Savas A., Bekar A. Percutaneous controlled radiofrequency rhizotomy in the management of patients with trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000; 142(6):685–9.
15. Patwardhan R.V., Minagar A., Kelley R.E., Nanda A. Neurosurgical treatment of multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006;28(3):320–5.
16. Sarlani E., Grace E.G., Balciunas B.A., Schwartz A.H. Trigeminal neuralgia in a patient with multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Am Dent Assoc* 2005;136(4):469–76.
17. Berk C., Constantoyannis C., Honey C.R. The treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis using percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Can J Neurol Sci* 2003;30 (3):220–3.
18. Broggi G., Ferroli P., Franzini A. et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004; 55(4):30–8.
19. Eldridge P.R., Sinha A.K., Javadpour M. et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Stereotact Func Neurosurg* 2003; 81(1–4):57–64.
20. Sandell T., Eide P.K. The effect of microvascular decompression in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2010;67(3):749–53.
21. Sindou M., Tatli M. Treatment of trigeminal neuralgia with thermorhizotomy. *Neurochirurgie* 2009;55(2):203–10.
22. Zorro O., Lobato-Polo J., Kano H. et al. Gamma knife radiosurgery for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Neurology* 2009;73(14):1149–54.

## Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа

И.А. Строков<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>2</sup>, Ж.С. Альбекова<sup>2</sup>, А.В. Зилов<sup>2</sup>, Л.Т. Ахмеджанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

<sup>2</sup>кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Контакты:** Игорь Алексеевич Строков strigoral@mail.ru

Улучившихся в стационаре больных сахарным диабетом 1-го типа ( $n = 120$ ) проведена диагностика дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии с использованием шкалы NISLL и 7 электрофизиологических тестов. Выявлена высокая частота симптомной или субклинической полиневропатии (68,3%). Показано, что основное влияние на выраженность полиневропатии у больных данной группы оказывает длительность нарушений метаболизма, но не кратковременные колебания гликемии по показателю HbA1c. Дополнительными факторами риска развития полиневропатии являлись наличие ретинопатии, курение и гиперлипидемия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, диабетическая полиневропатия, факторы риска, критерии диагностики

### The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type 1 diabetes

I.A. Strokov<sup>1</sup>, G.A. Melnichenko<sup>2</sup>, Zh.S. Albekova<sup>2</sup>, A.V. Zilov<sup>2</sup>, L.T. Akhmedzhanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University;

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University

The NISLL scale and 7 electrophysiological tests were used to diagnose distal symmetric sensorimotor polyneuropathy in 120 inpatients with type 1 diabetes mellitus. The high rate (68.3%) of symptomatic or subclinical polyneuropathy was found. The duration of metabolic disturbances rather than short-term fluctuations in glycemia in terms of HbA1c levels was shown to mainly affect the degree of polyneuropathy in the patients of this group. The additional risk factors of polyneuropathy were retinopathy, smoking or hyperlipidemia.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, risk factors, diagnostic criteria

Число больных сахарным диабетом (СД) во всем мире стремительно увеличивается. В 2000 г. в мире СД страдали около 170 млн человек, а к 2030 г. предвидится увеличение распространенности в мире СД до 366 млн человек [1]. При этом следует учитывать, что имеется большое число больных СД 2-го типа с неустановленным диагнозом. В отношении диагностики, контроля и лечения СД в последние годы достигнуты большие успехи, однако диагностика и лечение основных поздних осложнений СД, в том числе диабетических невропатий, остается серьезной проблемой.

Самым частым вариантом диабетической невропатии, имеющим наибольшее медико-социальное и медико-экономическое значение, является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия — диабетическая полиневропатия (ДПН) [2]. Согласно определению, принятому на согласительной конференции в Сан-Антонио, ДПН — это доказуемая патология, клинически выраженная или субклиническая, которая выявляется при наличии СД и отсутствии других причин невропатии и проявляется по-

ражением соматического и/или автономного отделов нервной системы [3]. Распространенность ДПН широко варьирует в различных странах и этнических группах, что может определяться различием обследованных когорт больных (амбулаторные или стационарные) и разнообразием используемых критериев диагностики ДПН (жалобы и неврологические симптомы, дополнительное включение электромиографии (ЭМГ) или количественного автономного тестирования). Вместе с тем имеются данные генетических исследований, которые позволяют предполагать влияние полиморфизма различных генов на сроки развития и распространенность ДПН в различных странах [4, 5].

Диагностика ДПН в эпидемиологических исследованиях должна основываться на стандартных критериях, что позволит сопоставлять распространенность ДПН в различных регионах, странах и этнических группах. Наиболее точно о числе больных с ДПН среди пациентов с СД позволяет судить так называемый композиционный счет — NISLL (Neuropathy Impairment Score Low Limb — счет невропатических симптомов в ногах) + 7 электрофизиологических тестов [6].

Таблица 1. Шкала NISLL

Сила мышц	Оценка (0–4 балла)		
	Справа	Слева	Итого
Сгибание бедра			
Разгибание бедра			
Сгибание колена			
Разгибание колена			
Тыльное сгибание стопы			
Подошвенное сгибание стопы			
Разгибание большого пальца			
Сгибание большого пальца			
Рефлексы	Оценка (0–2 баллов)		
Коленный			
Ахиллов			
Чувствительность	Оценка (0–2 баллов)		
Тактильная			
Болевая			
Вибрационная			
Мышечно-суставное чувство			
<b>Общий счет: Правая сторона + Левая сторона = Сумма</b>			

В России не проводилось когортных исследований распространенности ДПН с использованием современных методов диагностики. В связи с этим проведено обследование с использованием шкалы NISLL, электромиографии (ЭМГ) и количественного автономного тестирования больных СД 1-го типа, госпитализированных в отделение диабетологии и общей эндокринологии Университетской клиники №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2009 по 2010 г.

**Цели исследования** — определение распространенности ДПН в общей группе, зависимости числа больных с различной выраженностью ДПН от длительности СД и выявление основных факторов риска развития ДПН.

#### Материалы и методы

В группу изучения распространенности ДПН и определения ее выраженности включали всех госпитализированных пациентов с СД 1-го типа независимо от наличия или отсутствия позитивной невропатической симптоматики. Всего обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа (62 мужчины и 58 женщин) в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст  $31,5 \pm 10,7$  года), при длительности СД от впервые выявленного до 43 лет (средняя

длительность течения СД  $12,5 \pm 10,1$  года). У всех пациентов до включения в исследование проводили исключение других причин развития полиневропатии: хронического воспалительного демиелинизирующего процесса, недостатка витамина В<sub>12</sub>, гипотиреоза, уремии, парапротеинемии.

Позитивную невропатическую симптоматику (жалобы больных) оценивали по шкале TSS (Total Symptom Score), по которой определяют частоту и интенсивность стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий за последние 24 ч [7, 8].

Для оценки выраженности негативной невропатической симптоматики (неврологического дефицита) применялась шкала NISLL (табл. 1). Тестировали чувствительность различных модальностей (болевая, тактильная, вибрационная и мышечно-суставная). Болевую чувствительность определяли с помощью укола тупой иглой, тактильную — с помощью 10-граммового монофиламента, вибрационную — с помощью градуированного камертона (128 Гц), мышечно-суставное чувство — определением у больных направления движения концевой фаланги большого пальца стопы. Мышечную силу определяли при проведении функциональных проб (вставание на носки и пятки, глубокое приседание) и путем оценки врачом максимальной мышечной силы при сокращении определенных мышц.

Мышечную силу оценивали следующим образом: 0 — нормальная мышечная сила, 1 — сила снижена не более чем на 25 %, 2 — сила снижена не более, чем на 50 %, 3 — сила снижена более, чем на 50 %, 4 — активные движения отсутствуют, паралич. Рефлексы оценивали по шкале: 0 — норма, 1 — снижен, 2 — отсутствует. Шкала чувствительности: 0 — норма, 1 — снижена, 2 — отсутствует. При исследовании чувствительности пациент находился в положении лежа на спине в спокойном и расслабленном состоянии с закрытыми глазами, для исключения возможности определения вида раздражения зрением.

Исследование функционального состояния периферических нервов методом стимуляционной ЭМГ проведено на приборе «Электромиограф-01» фирмы МБН (Россия) в клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Проводилась стимуляция двигательных нервов (*n. peroneus*, *n. tibialis*) с регистрацией амплитуды двигательного (М) ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латенции. Для исследования состояния чувствительного нерва (*n. suralis*) применяли антидромную стимуляцию с определением амплитуды сенсорного (S) ответа и СРВ. При анализе полученных результатов в качестве величин нормы использовали данные J. Kimura [9].

Количественное автономное тестирование осуществляли на аппарате CASE IV (США). По R-R-интервалам определяли вариабельность сердечного ритма в покое и при пробе с глубоким дыханием. Прибор автоматически проводил сравнение полученных результатов с дан-

ными обследования когорты здоровых людей того же возраста. Для диагностики наличия автономной кардиальной невропатии использовали 5% лимиты эталонных значений в перцентилях.

Стадии ДПН определяли по P.J. Dyck [10]. Пациенты без ДПН обозначались как ДПН-0. Больные, имевшие полиневропатию (по данным ЭМГ и количественному автономному тестированию, допустимо 2–4 балла по шкале NISLL), но не предъявлявшие каких-либо невропатических жалоб, относились к стадии ДПН-1. К стадии ДПН-2 относили больных с ДПН, у которых выявляли изменения при объективном обследовании, неврологический дефицит по шкале NISLL > 2 баллов и типичную позитивную невропатическую симптоматику. В том случае, если ДПН вызывала нарушение социальной и/или трудовой адаптации, устанавливалась стадия ДПН-3.

Биохимические исследования углеводного (уровень гликогеоглобина — HbA1c, тощаковая и постпрандиальная гликемия) и липидного обмена (холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды), а также определение микроальбуминурии проводили в клинической лаборатории Университетской клиники № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Для обработки данных использован пакет прикладных статистических программ (PASW Statistics, версия 18, для ОС Windows, SPSS Inc.). Интервальные показатели представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение». Проверка на нормальность распределения осуществлена с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения для сравнения групп использован критерий Стьюдента, в других случаях — критерий Манна—Уитни. Частотные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера (номинальный показатель имел 2 степени), при невозможности применения критерия Фишера использован критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для определения взаимосвязи двух переменных использовались коэффициенты корреляции по смешанным моментам Пирсона или ранговая корреляция Спирмена. Значимыми во всех случаях считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Наличие ДПН (симптомной или субклинической) установлено у 82 (68,3%) из 120 больных СД 1-го типа, находившихся на лечении в клинике. Среди больных с ДПН 48,8% составили мужчины и 51,2% — женщины, со средним возрастом  $32,7 \pm 11,0$  года и длительностью СД  $14,3 \pm 11,0$  года. ДПН не выявлена у 38 (31,7%) больных (57,9% мужчин и 42,1% женщин), чей средний возраст составил  $28,8 \pm 9,7$  года, при длительности СД  $8,8 \pm 6,4$  года. Таким образом, ДПН-0 отмечена у 38 (31,7%) пациентов, у 55 (45,8%) — стадия ДПН-1, у 21 пациента (17,5%) — ДПН-2 и только у 6 (5%) — стадия ДПН-3 (рис. 1).

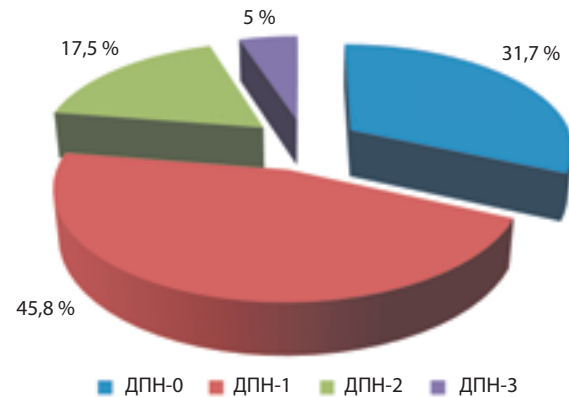


Рис. 1. Распространенность ДПН по стадиям

В зависимости от длительности течения СД все обследованные были разделены на 3 группы:

1-я группа ( $n = 33$ ) — больные с длительностью СД от впервые выявленного до 5 лет включительно (24 мужчины, 9 женщин), средняя продолжительность СД  $3,0 \pm 1,6$  года;

2-я группа ( $n = 34$ ) — больные с длительностью СД 5–10 лет (13 мужчин, 21 женщина), средняя длительность СД  $8,4 \pm 1,3$  года;

3-я группа ( $n = 53$ ) — больные с длительностью СД более 10 лет (25 мужчин, 28 женщин), средняя длительность СД  $21,1 \pm 9,3$  года.

Сопоставление стадий ДПН и длительности СД (рис. 2) показывает, что с увеличением длительности заболевания происходит перераспределение больных: переход из группы ДПН-0 в группы ДПН-1, ДПН-2 и ДПН-3. При длительности СД менее 5 лет симптомная ДПН возникает только у 6% больных, в то время как при продолжительности СД более 10 лет симптомная ДПН (стадии ДПН-2, ДПН-3) выявляется уже почти у 40% больных.

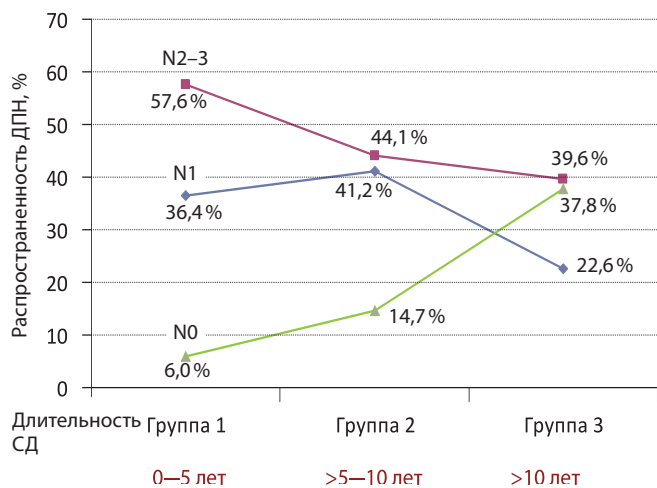


Рис. 2. Распределение по стадиям ДПН в зависимости от длительности СД. N0 — стадия ДПН-0, N1 — стадия ДПН-1, N2-3 — стадии ДПН-2 и ДПН-3

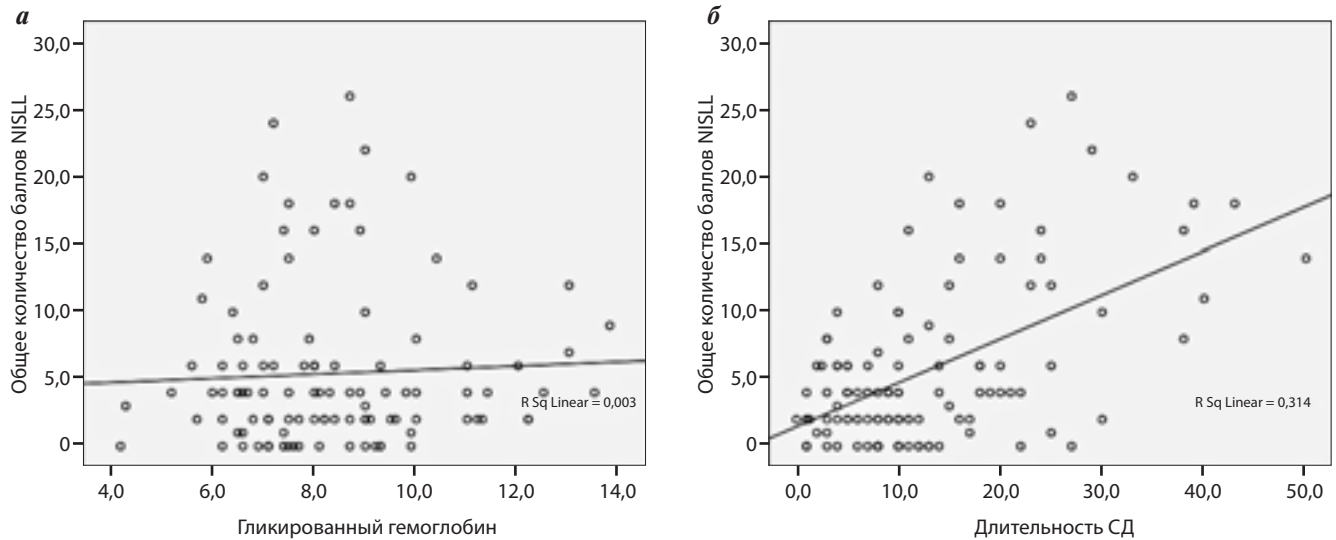


Рис. 3. Зависимость негативной невропатической симптоматики (по шкале NISLL) от степени компенсации (а) и длительности СД (б)

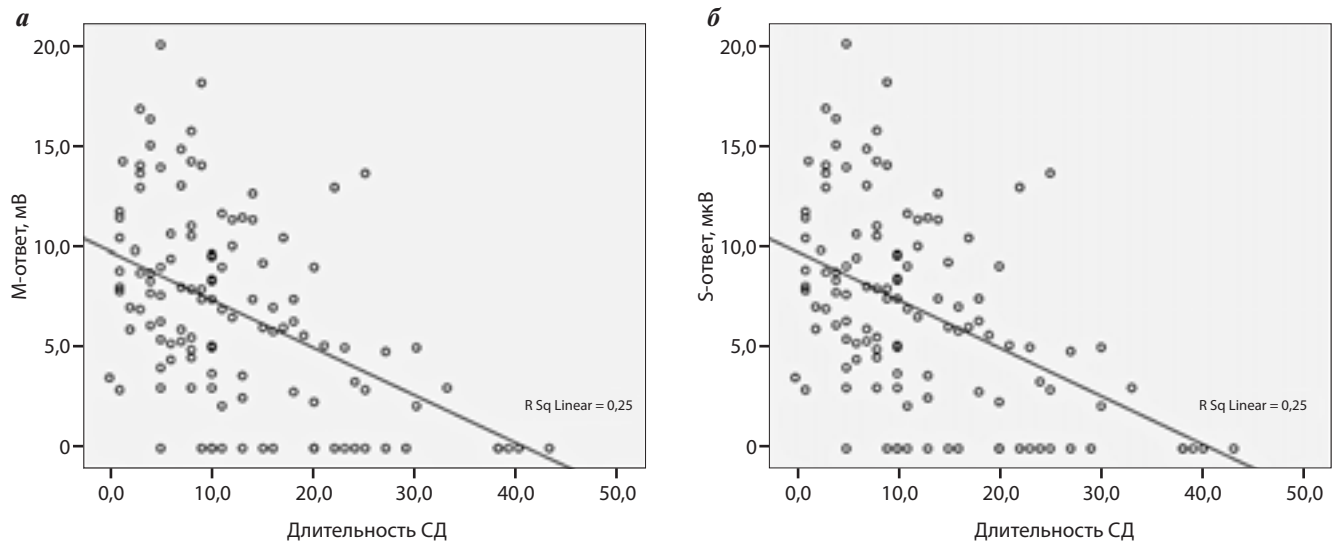


Рис. 4. Зависимость показателей ЭМГ от длительности заболевания: а — М-ответ, б — S-ответ

Не выявлено взаимосвязи между длительностью течения СД и выраженностью позитивной невропатической симптоматики по шкале TSS. При длительности СД менее 5 лет средний балл по шкале TSS составлял  $1,3 \pm 0,6$  балла, при длительности 5–10 лет —  $3,0 \pm 1,6$  балла, а при длительности СД более 10 лет —  $2,2 \pm 1,3$  балла. Корреляционный анализ показал, что выраженность негативной невропатической симптоматики (неврологический дефицит) достоверно зависела от длительности СД и не была обусловлена состоянием компенсации СД в момент обследования (рис. 3).

Объективные показатели функционального состояния малоберцового (двигательного) и икроножного (сенсорного) нервов достоверно подтвердили наличие обратной связи амплитуды М- и S-ответов и длительности СД ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

Текущие значения компенсации СД (HbA1c) достоверно не отличались в группах больных с отсут-

ствием или различной выраженностью ДПН. Так, у пациентов с ДПН-0 уровень HbA1c составлял  $7,8 \pm 1,4\%$ , с ДПН-1 —  $8,7 \pm 2,3\%$ , с ДПН-2 —  $8,2 \pm 1,4\%$ , с ДПН-3 —  $8,3 \pm 1,1\%$ . Не выявлено также взаимосвязи между значениями HbA1c и выраженностью позитивной невропатической симптоматики: при значениях HbA1c  $< 7\%$  сумма баллов по шкале TSS составляла  $1,1 \pm 0,2$ , а при HbA1c  $> 7,5\%$  —  $2,1 \pm 1,2$  балла ( $p > 0,05$ ).

Для выявления возможных гендерных влияний на развитие ДПН проанализирована зависимость распространенности ДПН от пола: различий частоты выявления ДПН или большей представленности каких-либо стадий ДПН не обнаружено.

Рост больных не оказывал влияния на вероятность развития ДПН при СД 1-го типа. У пациентов с наличием ДПН средний рост составил  $170,1 \pm 15,7$  см, а при отсутствии ДПН —  $174,1 \pm 8,5$  см.

Не обнаружено различий между группами больных без ДПН и с ДПН в зависимости от массы тела ( $72,1 \pm 17,8$  кг против  $70,8 \pm 13,1$  кг,  $p = 0,962$ ; индекс массы тела  $23,7 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> против  $23,3 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,61$ ).

При анализе связи независимых факторов с ДПН (табл. 2) обнаружена высокодостоверная ассоциация развития ДПН с наличием ретинопатии.

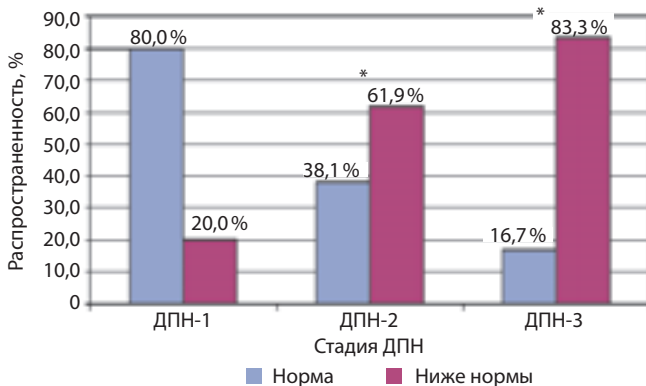
**Таблица 2.** Ассоциация независимых факторов с наличием ДПН (многочисленный анализ)

Фактор риска	<i>p</i>	Exp (В)	95% доверительный интервал
HbA1c	0,625	0,791	0,309–2,024
Ретинопатия	0,001	5,730	1,965–16,712
Нефропатия	0,671	0,806	0,298–2,177
Артериальное давление	0,686	0,771	0,291–2,715
Микроальбуминурия	0,681	1,295	0,377–4,441

Из вредных привычек (курение, прием спиртных напитков) на развитие ДПН влияло только курение ( $\chi^2$ ,  $p < 0,002$ ).

При сопоставлении показателей липидного обмена у больных с наличием и отсутствием ДПН выявлено достоверное различие между группами. В группе больных с наличием ДПН был достоверно выше уровень холестерина ( $214,6 \pm 56,1$  мг/дл против  $200,6 \pm 54,5$  мг/дл,  $p < 0,01$ ), триглицеридов ( $120,4 \pm 74,0$  мг/дл против  $84,7 \pm 40,1$  мг/дл,  $p < 0,01$ ) и липопротеинов очень низкой плотности ( $24,3 \pm 14,8$  мг/дл против  $16,9 \pm 7,9$  мг/дл,  $p < 0,01$ ) по сравнению с группой больных СД 1-го типа без ДПН.

Нарушение автономного контроля деятельности сердца при пробе с глубоким дыханием в общей группе выявлено у 24,2% больных. Проведен анализ зависимости выявления кардиальной автономной невропатии от выраженности ДПН (рис. 5).



**Рис. 5.** Распространенность кардиальной автономной невропатии в зависимости от стадии ДПН; \* $p < 0,05$

При ДПН-0 не выявлено изменения автономной кардиоиннервации и среднее значение вариабельности частоты сердечных сокращений составляло  $59,4 \pm 21,3$  перцентилей. При ДПН-1 медиана составляла  $45,6 \pm 25,5$  перцентилей, изменения автономной иннервации выявлены у 11 (20%) больных. В группе ДПН-2 медиана составляла  $28,5 \pm 36,1$  перцентилей, нарушения обнаружены у 13 (61,9%) больных. При ДПН-3 отмечена самая низкая медиана —  $2,4 \pm 2,4$  перцентилей и изменения вариабельности сердечного ритма выявлены у 5 (83,3%) больных. При статистической обработке полученных результатов выявлены достоверные различия между суммой перцентилей при количественном автономном тестировании между группами ДПН-1 и ДПН-3 ( $p < 0,0001$ ), группами ДПН-1 и ДПН-2 ( $p < 0,05$ ). Результаты исследования вариабельности сердечного ритма показывают, что вовлечение в патологический процесс автономных кардиальных нервных волокон протекает параллельно с формированием поражения соматических нервов.

### Обсуждение

Эпидемиология описывает частоту встречаемости заболевания и определяет факторы риска, ассоциированные с ним. Для определения распространенности болезни крайне важно использовать стандартные, валидизированные критерии диагностики, что позволит сравнить или объединить при метаанализе результаты исследований, проведенных с включением различных популяций больных [11]. Анализ результатов изучения распространенности ДПН в популяции больных СД или среди госпитализированных пациентов с СД подтверждает важность выбора методик определения наличия полиневропатии. При диагностике ДПН у больных СД 1-го типа в популяционных исследованиях ее распространенность колеблется от 8% при использовании в качестве диагностического критерия снижения чувствительности при уколе тупой иглой [12] до 54% при одновременном тестировании позитивной и негативной невропатической симптоматики, количественной оценке чувствительности, ЭМГ и исследовании вариабельности сердечного ритма [13]. При обследовании 350 амбулаторных пациентов с СД 1-го типа с помощью шкалы MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument), оценивающей позитивную невропатическую симптоматику и неврологический дефицит, диагноз ДПН установлен у 16% больных [14]. У госпитализированных больных распространенность ДПН колеблется при тестировании позитивной и негативной невропатической симптоматики от 13 до 23% [15, 16]. При использовании для диагностики ЭМГ-исследования у 73 госпитализированных детей и подростков с СД 1-го типа ДПН выявлена у 57% [17]. В другом исследовании, включавшем 80 пациентов в возрасте от 7 до 22 лет с СД 1-го типа длительностью более 3 лет, ЭМГ-исследование выявило ДПН в 59% случаев [18].

Простая скрининговая диагностика с определением состояния поверхностной чувствительности или рефлексов выявляет ДПН в небольшом проценте случаев. Более чувствительная диагностика с фиксацией позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита увеличивает число больных, у которых диагностируется ДПН. Следует учитывать, что при этом не диагностируется субклиническая стадия ДПН, хотя, как следует из данных Рочестерского исследования [13] и обсуждаемого исследования, больные с I стадией составляют большинство всех больных с ДПН. При добавлении к обследованию ЭМГ большая часть пациентов с ДПН включается в группу с диагностированной ДПН. Вместе с тем часть больных, имеющих только нарушения вариабельности сердечного ритма, в диагностику не включаются.

В исследовании, проведенном в клинике Мэйо (США), при использовании для диагностики аналогичной примененной нами методики, частота выявления ДПН составила 54%. В настоящем исследовании ДПН была диагностирована у необычно высокого процента больных с СД 1-го типа — 68,3%. Столь высокий процент пациентов с ДПН в нашем исследовании, возможно, связан с тем, что когортный анализ проводился только у более тяжелых госпитализированных больных, имевших высокую среднюю длительность СД, в то время как в клинике Мэйо исследование проводили у амбулаторных больных.

Основным фактором риска развития ДПН является длительность нарушений углеводного обмена (длительность СД), что подтверждено практически всеми эпидемиологическими исследованиями. В работе P.J. Dyck и соавт. больные СД разделялись по группам с длительностью СД менее 10 лет, от 10 до 20 лет и от 20 и более лет. Показано, что частота выявления ДПН увеличивается в зависимости от длительности СД [13]. В нашем исследовании при длительности СД до 5 лет включительно частота выявления ДПН составила 40,4% (при II–III стадии — 6%), при длительности СД от 5 до 10 лет включительно — 55,9% (при II–III стадии — 14,7%), при длительности СД более 10 лет — 60,4% (при II–III стадии — 37,8%). По мере увеличения длительности СД до 10 лет происходит переход больных из группы не имевших ДПН в группы с I и II–III стадией ДПН, а при длительности СД более 10 лет — в группу II–III стадии из групп ДПН-0 и ДПН-1. Полученные в настоящем исследовании результаты подтвердили, что длительность СД сильно влияет на частоту выявления ДПН, причем основное влияние длительность нарушений углеводного обмена оказывает на формирование симптомной ДПН (ДПН-2 и ДПН-3 стадии) — от 6% в первые 5 лет болезни до 37,8% при длительности СД более 10 лет. Можно сделать заключение: длительность СД более 10 лет является основным фактором риска развития симптомной ДПН.

Позитивная невропатическая симптоматика не имеет корреляции с длительностью СД, что позволяет считать, что использование только шкал для оценки жалоб больных нецелесообразно при изучении распространенности ДПН. Роль длительных нарушений метаболизма глюкозы подтверждается высокодостоверной отрицательной корреляцией длительности СД и амплитуд сенсорного и моторного ответов при ЭМГ-исследовании.

В 2005 г. в Бентингской лекции М. Браунли включил в число факторов, влияющих на формирование ДПН, длительные изменения метаболизма глюкозы и отдельно разовые острые колебания уровня глюкозы в крови [19]. В исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и DCCT/EDIC (EDIC — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) обнаружено, что хороший контроль уровня гликемии у больных СД 1-го типа уменьшает вероятность развития ДПН [20, 21]. Это подтверждает роль длительных изменений метаболизма в возникновении диабетических поражений периферических нервов и объясняется механизмом «метаболической памяти» [19].

В нашем исследовании изучено влияние нарушения компенсации СД в конкретный момент на состояние периферических нервов. Не отмечено зависимости между состоянием компенсации СД (по величине HbA1c) в момент обследования больных и неврологическим дефицитом (показатель тяжести ДПН). В исследовании, проведенном в 2142 городах США (GOAL A1c Study) также не обнаружено взаимосвязи между уровнем HbA1c и ДПН у 7892 больных с СД 2-го типа [22]. Клинически описывается только так называемая гипергликемическая невропатия, когда различные сенсорные симптомы (парестезии, боль) возникают в дистальных отделах ног при высоком уровне глюкозы. Нормализация углеводного обмена приводит к исчезновению сенсорных ощущений. У больных с декомпенсированным СД может снижаться СРВ по нервам, причем СРВ быстро увеличивается при коррекции гипергликемии [23]. В эксперименте с эндотелиальными клетками артерий человека показано, что 6- и 12-часовые транзиторные гипергликемии могут вызывать долгодлящиеся (до 6 дней) активирующие изменения в промоутере субъединицы p65 NF κB (ядерный фактор каппа В) [24]. Возможно, это имеет отношение к влиянию кратковременных, но значительных повышений уровня гликемии на состояние периферических нервов. Вместе с тем убедительных данных, подтверждающих, что кратковременные колебания уровня глюкозы могут оказывать быстрое влияние на клиническую картину ДПН, в настоящее время нет. Нами не выявлено взаимосвязи позитивной невропатической симптоматики и уровня HbA1c в момент обследования больных.

Из других факторов риска развития ДПН рассматриваются возраст больных, рост, масса тела, курение, употребление алкоголя, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, другие поздние осложнения СД (не-

фрпатия и ретинопатия) [25]. При обследовании 120 пациентов с СД 1-го типа нами выявлено достоверное влияние на развитие ДПН таких факторов, как гиперлипидемия, наличие ретинопатии и курение. Связь невропатии с ретинопатией, но не с нефропатией подтверждается и другими исследованиями [26].

Не оказывали влияния на частоту выявления ДПН пол и рост больных, масса тела и индекс массы тела, уровень артериального давления, микроальбуминурия и прием алкоголя. Некоторые исследователи отмечают, что у больных СД 1-го типа ДПН чаще развивается у лиц мужского пола [27]. Роль артериальной гипертензии как фактора риска развития ДПН выявлена в ходе Питтсбургского исследования больных СД 1-го типа, которое по-

казало, что при наличии артериальной гипертензии риск развития ДПН в течение последующих 6 лет был выше в 4 раза [28], но в других исследованиях эта зависимость подтверждалась не всегда [27].

Проведенное исследование показало значение постоянного контроля за больными СД 1-го типа с целью раннего выявления ДПН, особенно при длительности СД более 10 лет. Подтверждена роль длительных нарушений тканевого метаболизма в формировании такого позднего осложнения СД 1-го типа, как ДПН. Оптимальный контроль гликемии необходим для уменьшения вероятности развития ДПН. Исключение других факторов риска дополняет алгоритм клинического ведения больных с СД 1-го типа.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. *Диабетическая нейропатия*. М.: МИА, 2011. 438 с.
3. Consensus statement. Report and recommendation of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;11:592–7.
4. Зотова Е.В., Савостьянов К.В., Чистяков Д.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Мол биол* 2004;2:244–9.
5. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Strokov I.A. et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79 (3):446–52.
6. Dyck P.J., Davis J.L., Litchy W.J. et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997;49:229–39.
7. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринев А.Н. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии. *Неврол журн* 2000;5:14–9.
8. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425–33.
9. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practices*. 2-nd Ed, Philadelphia, F.A. Davis, 1989.
10. Dyck P.J.B., Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic polyneuropathy*. P.J. Dyck, P.K. Thomas ed. 2nd eds., Philadelphia, Pa: W.B. Saunders 1999:255–78.
11. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956–62.
12. Knuiman M.W., Welborn T.A., McCann V.J. et al. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986;35:1332–9.
13. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by stages severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817–24.
14. Kästenbauer T., Irsigler P., Sauseng S. et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *J Diab Compl* 2004;18:27–31.
15. Gabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)*. *Diabetologia* 1998;41:1263–9.
16. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
17. Nelson D., Mah J.K., Adams C. et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:305–10.
18. Nordwall M., Hyllienmark L., Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:45–54.
19. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25.
20. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–6.
21. DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
22. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1480–1.
23. Thomas P.K. Classification of diabetic neuropathy. *Textbook of diabetic neuropathy*. 2003:175–7.
24. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression. *J Exp Med* 2008;205:2409–17.
25. Shaw J.E., Zimmer P.Z., Greis F.A., Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. New York: Thieme, 2002, p. 64–82.
26. Happich M., Breitschdel L., Meisinger C. et al. Cross-sectional analysis of adult diabetes type 1 and type 2 patients with diabetic microvascular complications from a German retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1367–74.
27. De Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28:1649–55.
28. Forrest K.Y., Maser R.E., Pambianco G. et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997;46:665–70.

## Вестибулярные миогенные и слуховые стволовые вызванные потенциалы в неврологической практике

О.С. Корепина, Н.С. Алексеева, В.В. Гнездицкий  
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Контакты: Виктор Васильевич Гнездицкий gnezdvv@mail.ru

Наряду с обследованием слуховых корковых и стволовых вызванных потенциалов (ВП) в неврологической, отоневрологической и аудиологической практике в последнее время начинают использовать так называемые вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (ВМВП). Показано, что при стимуляции уха громким звуком и записи сокращения грудинно-ключично-сосцевидной мышцы можно оценить функцию нижнего вестибулярного нерва и вестибулоспинального тракта, саккуло-шейный рефлекс.

В статье обсуждаются некоторые методические и клинические вопросы применения этих видов ВП. Сочетанное исследование акустических стволовых ВП и ВМВП позволяет подтвердить поражение слуховых и вестибулярных путей на уровне ствола. Этот вид обследования важен для выявления демиелинизации и поражения в вестибулоспинальном тракте, нередко наблюдаемых при рассеянном склерозе и других заболеваниях.

**Ключевые слова:** вестибулярные миогенные вызванные потенциалы, акустические стволовые вызванные потенциалы, центральный вестибулярный синдром, кохлеовестибулярный синдром, рассеянный склероз

### Vestibular myogenic and acoustical brainstem evoked potentials in neurological practice

O.S. Korepina, N.S. Alekseeva, V.V. Gnezditskiy

Research Centre of Neurology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Along with the inspection of acoustical cortex and brainstem EP in neurologic, otoneurologic and audiologic practice recently start to use so-called vestibular evoked myogenic potentials (VEMP). It is shown, that at ear stimulation by a loud sound and record of sterno-cleido-mastoid contraction is possible to estimate function of the inferior vestibular nerve and vestibulospinal pathways, a sacculo-cervical reflex.

In article some methodical and clinical questions of application of these kinds are presented. Combine research acoustic brainstem EP and VEMP allows to confirm effectively lesions of acoustical and vestibular ways at brainstem. The conclusion becomes, that this kind of inspection is important for revealing demyelination and defeats in vestibulospinal tract, that quite often happens at MS, and at estimation of efficiency of treatment.

**Key words:** vestibular-myogenic evoked potential, acoustic brainstem evoked potential, central vestibular syndrome, cochleo-vestibular syndrome, multiple sclerosis

#### Введение

Наряду с обследованием слуховых корковых и стволовых вызванных потенциалов (ВП) в отоневрологической и аудиологической практике в последнее время стали использовать так называемые вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (ВМВП) [1–5]. Известно, что вызванные посредством звуковых «щелчков» миогенные потенциалы могут быть использованы в качестве клинического теста вестибулошейного (вестибулошейного) рефлекса [2, 3, 6–9] — теста ВМВП (vestibular myogenic evoked potential). Пути ВМВП включают: рецепторы саккулярной макулы внутреннего уха, нижний вестибулярный нерв, вестибулярное ядро, вестибулоспинальный тракт и *m. sternocleidomastoideus* [7, 10]. На рис. 1 показаны пути проведения нервных импульсов при исследовании вестибулоцервикального рефлекса методом ВМВП на уровне среднего уха, внутреннего уха и на уровне ствола мозга. Громкий звук вызывает движение стремечка, смещение эндолимфы активирует рецепторы в подлежащей саккулярной макуле, афферентация по нижнему вестибулярному нерву

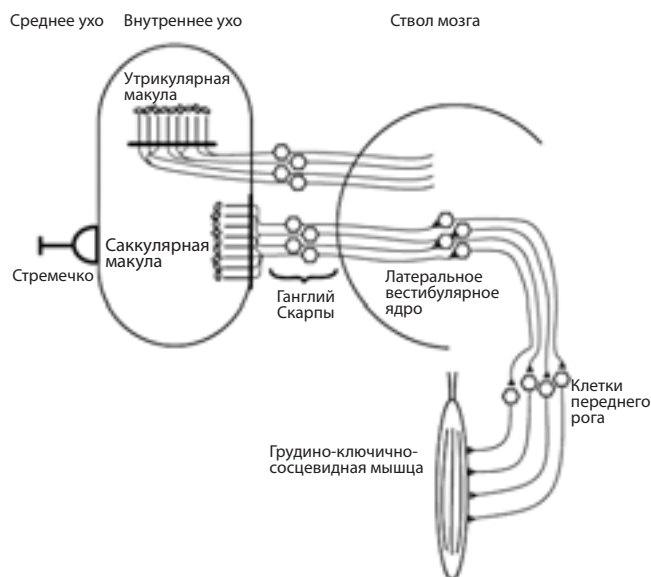


Рис. 1. Пути проведения нервных импульсов при исследовании вестибулоцервикального рефлекса методом ВМВП

направляется к вестибулярному ядру, затем рефлекторная дуга проходит через вестибулоспинальный тракт, активирует мотонейроны ядра добавочного нерва, что вызывает сокращение грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

Таким образом, при стимуляции уха громким звуком и записи тонического сокращения грудинно-ключично-сосцевидной мышцы можно оценить функцию нижнего вестибулярного нерва и вестибулоспинального тракта, саккуло-шейный рефлекс [1, 2, 7, 10].

**Цель исследования** — оценка возможностей ВМВП дополнительно к обследованию акустических (слуховых) стволовых вызванных потенциалов (АСВП) в неврологической практике для диагностики центрально-

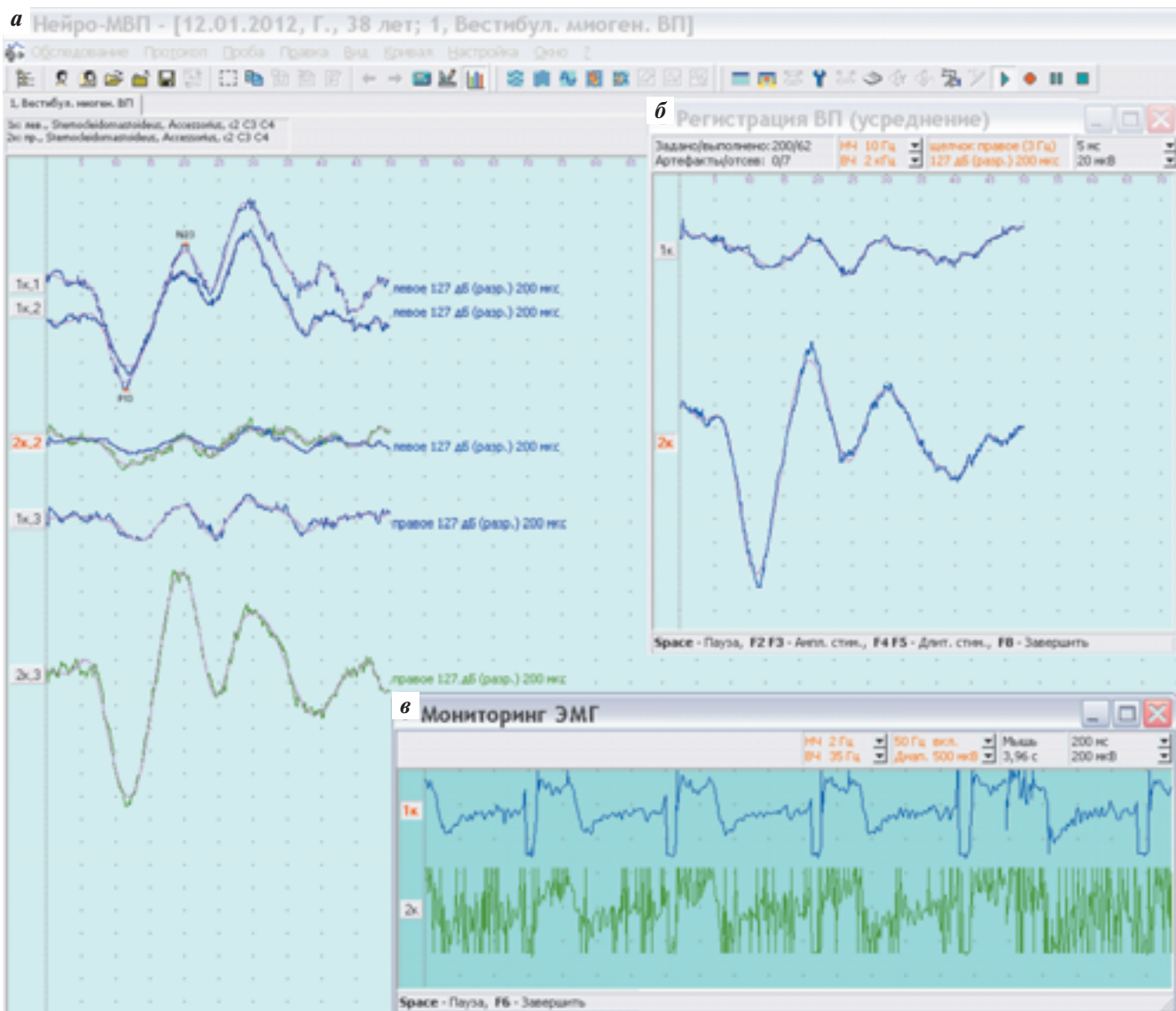
го вестибулярного синдрома и его динамики на фоне лечения.

### Материалы и методы

Методом ВМВП и АСВП обследованы 20 здоровых испытуемых и 23 пациента с энцефаломиелитом и рассеянным склерозом (РС) с различной степенью выраженности центральной вестибулярной дисфункции.

Регистрация ВМВП и АСВП проводилась на нейроусреднителе Нейро-МВП-4 (Нейрософт, Иваново). Для АСВП использовались стандартные условия регистрации [4, 10, 11].

**Особенности регистрации ВМВП.** Для регистрации ВМВП используются стандартные нейроусреднители



**Рис. 2.** Панель экрана Нейро-МВП в режиме усреднения при регистрации ВМВП: а — кривые после окончания усреднения ВМВП: верхние кривые получены при стимуляции левого уха и регистрации на ипси- и контралатеральной стороне (суперпозированы 2 ответа, выделенные в отдельных сериях); ниже ответ на ипси- и контралатеральной стороне, выделенный при стимуляции правого уха; б — ответы в процессе усреднения при повторной стимуляции правого уха; в — контроль напряжения мышцы, необходимый для хорошего выделения ВМВП на ипсилатеральной стороне при стимуляции правого уха

ли — приборы для регистрации ВП. Поверхностная электромиографическая активность *m. sternocleidomastoideus* регистрируется с помощью чашечковых хлоросеребряных электродов. Активные электроды устанавливаются с обеих сторон на верхнюю треть мышцы, референтные располагают на верхней части грудины. При установке электродов следует обратить внимание на симметричность их расположения, а также учесть возможность смещения кожи при поворотах головы. Электромиографический сигнал от мышцы на ипсилатеральной стороне стимуляции усиливается и фильтруется (10–2000 Гц). Стимуляция производится через стандартные наушники. Уровень интенсивности звука составляет 120–140 дБ. Частота стимуляции 3 Гц, эпоха анализа 50 мс, количество усреднений — по 70–120 в 2–3 сериях с последующей суперпозицией для оценки воспроизводимости ответов. При повторных усреднениях необходимо добиваться хорошей воспроизводимости компонентов ответа. Для анализа численных параметров ответа может быть использована усредненная кривая. Дополнительно для устранения высокочастотных артефактов используется фильтрация до 500–1000 Гц.

Вестибулоцервикальный рефлекс при ВМВП регистрируется при постоянном тоническом напряжении исследуемой мышцы. Амплитуда регистрируемого ВП зависит от степени сокращения мышцы. В литературе описываются 2 возможных способа напряжения мышцы — поворот головы в сторону противоположную стороне стимуляции и подъем головы вверх из положения лежа на спине. Второй способ имеет преимущество, позволяющее уменьшить погрешность в измерении асимметрии ВМВП, так как вызывает более симметричное сокращение мышц с 2 сторон. Однако, как показал наш опыт, амплитуда ответов при этом способе всегда ниже, чем при поворотах головы (рис. 2).

Ответы регистрируются более стабильно при максимальном напряжении исследуемой мышцы. Степень и симметричность этого напряжения следует контролировать в течение всей регистрации. На рис. 2 показан процесс регистрации ВМВП с контролем за степенью напряжения мышцы.

### Результаты

Исследование слуховых стволовых ВП и ВМВП позволяет выявить нарушения в стволе на разном уровне. Параметры слуховых стволовых ВП достаточно хорошо изучены [4, 5, 10, 11]. Приведем пример регистрации коротколатентных АСВП в норме (рис. 3, табл. 1).

Основными компонентами ВМВП являются положительная (P13) и отрицательная (N23) волны. На рис. 4 показан пример регистрации ВМВП в норме у испытуемой К., 26 лет, при стимуляции левого и правого уха. Суперпозированы ответы, зарегистрированные на ипсилатеральной стороне в 2 независи-

мых временных сериях. Показана идентификация компонентов ответа P13 и N23. В табл. 2 приведены параметры латентностей пиков и межпиковые амплитуды. При исследовании ВМВП миогенные ответы регистрируются с обеих сторон, латентности их в пределах нормы (10,3 и 10,2 мс), амплитуда достигает 112 мкВ слева и 100 мкВ справа.

Средние значения для 20 обследованных здоровых лиц со средним возрастом 36 (29–68) лет, по нашим данным, составили: латентность P13  $10,8 \pm 0,6$  мс; латентность N23  $18,0 \pm 2,0$  мс; P/N амплитуда  $147 \pm 66$  мкВ.

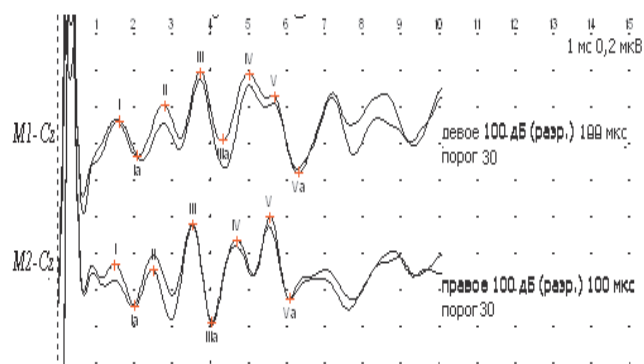


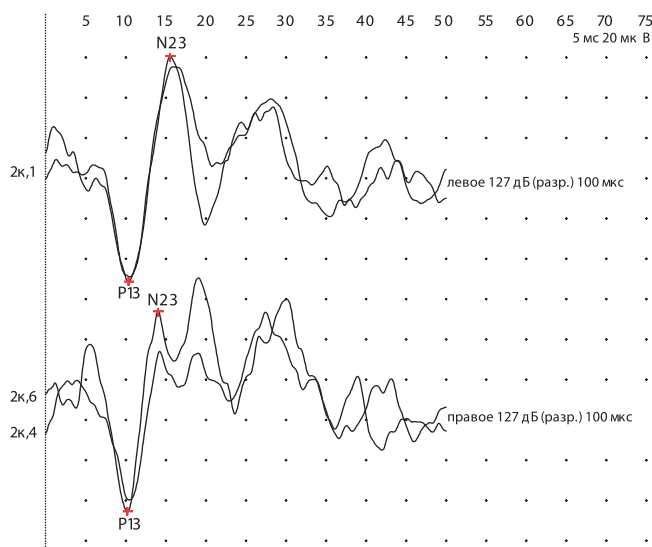
Рис. 3. АСВП в норме (испытуемая Г., 41 года).

Ипсилатеральные отведения при стимуляции левого и правого уха с иллюстрацией основных показателей. Обозначения пиков: I — слуховой нерв; II — проксимальная часть слухового нерва и кохлеарные ядра; III — комплекс олив (уровень моста); IV — боковая петля и V — нижние бугры четверохолмия (мезэнцефальный отдел ствола); VI — медиальное колленчатое ядро

Таблица 1. Основные показатели ипсилатеральных отведений при стимуляции левого и правого уха

Показатель	Компонент	Sin	Dex
Латентность пика, мс	I	1,58	1,51
	II	2,81	2,48
	III	3,74	3,53
	IV	5,04	4,72
	V	5,69	5,58
Межпиковый интервал, мс	I–III	2,16	2,02
	III–V	1,94	2,05
	I–V	4,1	4,07
Отношение амплитуд	V–Va/I–Ia	2,27	2

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: Sin — слева; Dex — справа.



**Рис. 4.** Пример ВМВП в норме (испытуемая К., 26 лет) с идентификацией компонентов и основными параметрами ответа при стимуляции громким щелчком (130 дБ) левого и правого уха (параметры латентности и амплитуды ответов указаны в таблице). Усреднения по 100 стимулов, 2 серии суперпозированы. Показана воспроизводимость ответов и обозначены основные компоненты P13 и N23 на ипсилатеральной стороне (ответ на контралатеральной стороне отсутствует)

**Таблица 2.** Числовые показатели латентностей пиков

Стимул 130 дБ	Компонент	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
AS	P13	10,3	112
	N23	15,5	
AD	P13	10,2	100
	N23	14,0	

**Примечание.** Здесь и последующих таблицах: AS — стимуляция слева; AD — стимуляция справа.

Разброс латентности P13 колебался от 9,9 до 12,2 мс, а N23 от 15 до 23,2 мс. Асимметрия латентности не превышала 1 мс. Асимметрия амплитуды не превышала 27%.

Наиболее распространено использование ВМВП для исследования состояния вестибулярной функции при поражении анализатора на периферическом уровне при таких заболеваниях, как болезнь Меньера, вестибулярная шваннома, вестибулярный нейронит, фистула полукружного канала и др. Однако поражение структур, обеспечивающих вестибулоцервикальный рефлекс на центральном уровне, также отражается на изменении показателей ВМВП. Причем особенностью вовлеченности вестибулоспинального тракта является, по данным литературы, изменение временных параметров ответа [3, 5]. Увеличение латентности миоген-

ного ответа может наблюдаться при ишемическом поражении ствола, демиелинизирующих заболеваниях, черепно-мозговой травме и др.

В качестве модели для оценки возможностей метода мы рассмотрели поражение стволовых структур, сопровождающееся кохлеовестибулярным синдромом у больных РС. У большинства пациентов с РС были увеличены латентности пиков P13 с одной стороны или билатерально. Отмечалось также снижение амплитуды ответов или асимметрия амплитуды при стимуляции справа и слева. В некоторых случаях ответы отсутствовали.

Наиболее чувствительными параметрами АСВП в этой группе заболеваний оказались межпиковые интервалы, в большей степени интервал I–V. В зависимости от уровня поражения могли увеличиваться избирательно интервалы I–III или III–V, редуцировались пики, отражающие активацию соответствующих им структур.

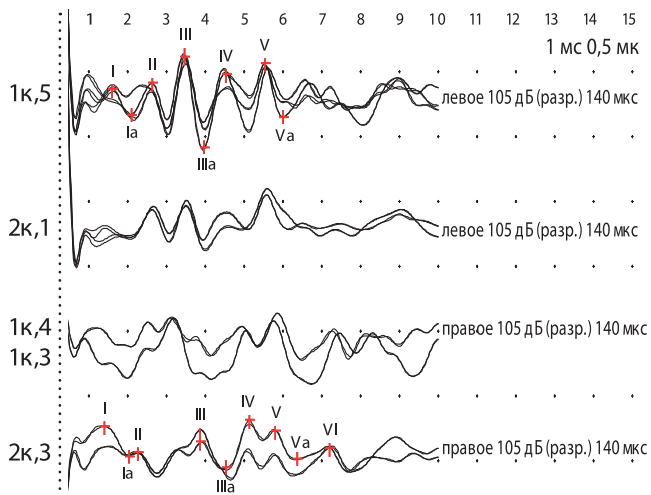
Представляет интерес тот факт, что помимо тех случаев, когда изменение параметров ВМВП и АСВП имели место у одного и того же больного и имелись корреляции увеличения латентности миогенных ответов и, например, межпиковых интервалов АСВП, у некоторых пациентов такой корреляции не отмечалось. Нарушения выявлялись только по данным одного из методов или определялись на противоположных сторонах. Это кажущееся противоречие при ближайшем рассмотрении, оказывается, повышает преимущества методов и демонстрирует возможность использования их как взаимодополняющих в оценке состояния стволового уровня поражения. По сравнению с АСВП ВМВП, зарегистрированные с мышц шеи, отражают в большей степени функциональное состояние структур каудальных отделов ствола головного мозга. Поэтому выявление нарушений проведения на различных уровнях вестибулярного и слухового анализаторов дает дополнительную информацию в диагностике РС, подтверждая диссеминацию патологического процесса [4, 5, 10].

Некоторые наблюдения, выполненные в нашей лаборатории, приводим ниже.

**Наблюдение 1.** АСВП и ВМВП у больного С., 33 лет, с диагнозом РС в стадии обострения (рис. 5, 6, табл. 3, 4). На рис. 5 показаны изменения АСВП у больного С. в стадии обострения. Отмечается деформация и снижение амплитудного уровня III пика, увеличение межпикового интервала I–III, I–V при стимуляции справа. Признаки нарушения внутривентрикулярного проведения на медуллопонтинном уровне справа. Числовые показатели приведены в табл. 3.

На рис. 6 показаны изменения ВМВП у того же пациента С. Выявляется задержка проведения по вестибулоспинальному пути слева в виде увеличения латентности ВМВП при стимуляции слева (табл. 4).

Анализ результатов совместного исследования слуховых и вестибулярных ВП позволяет оценить как распространенность патологического процесса в ство-



**Рис. 5.** Слуховые коротколатентные ВП (больной С., 33 лет, с диагнозом РС в стадии обострения). АСВП при стимуляции правого и левого уха. Значимые изменения внутристволового проведения справа (межпиковый интервал I–V слева — 3,9 мс, справа — 4,4 мс, увеличение латентности III и V пиков также справа)

**Таблица 3.** Числовые показатели коротколатентных АСВП у больного С.

Показатель	Компонент	Sin	Dex
Латентность пика, мс	I	1,6	1,4
	II	2,63	2,27
	III	3,48	3,88
	IV	4,53	5,13
	V	5,53	5,8
Межпиковый интервал, мс	I–III	1,88	2,48
	III–V	2,05	1,93
	I–V	3,93	4,4
Отношение амплитуд	V–Va/I–Ia	2,05	1,0

ле, так и степень его выраженности на более поздних стадиях заболевания [4, 10].

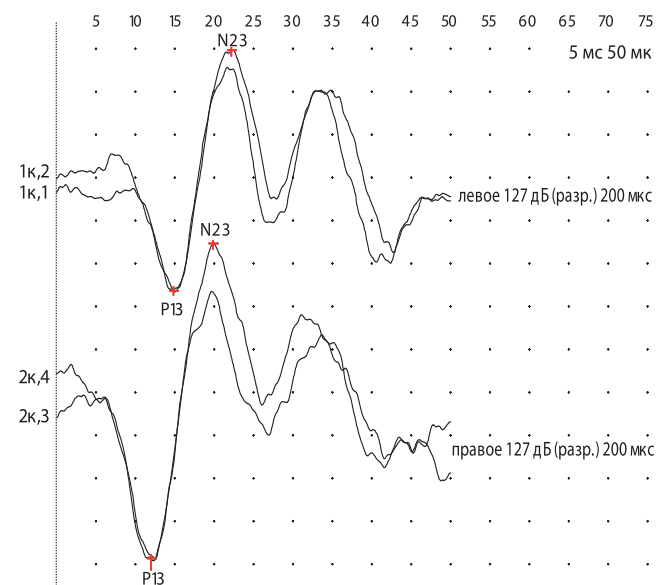
**Наблюдение 2.** Приведем данные АСВП и ВМВП у больного П., 32 лет, со вторично-прогрессирующим течением РС (рис. 7, 8, табл. 5, 6).

С обеих сторон регистрируются I–III пики, V пик редуцирован. Увеличены латентности III, IV, V пиков и межпиковые интервалы I–III, I–V с обеих сторон. Отмечается относительное увеличение латентности периферического I пика слева. Таким образом, по данным АСВП выявляется нарушение внутристволового проведения на медулло-пonto-мезенцефальном уровне

с обеих сторон. Возможно негрубое ухудшение функции слухового анализатора на периферическом уровне слева.

Отмечается значительное нарушение выраженности, снижение амплитуды V пиков с обеих сторон, увеличение межпиковых интервалов (см. рис. 7). Замедление проведения слуховой афферентации выявляется на всем протяжении исследуемого пути, более грубое нарушение функции исследуемых структур отмечается на мезенцефальном уровне. Выявляется также значительная задержка проведения импульсов по вестибулоспинальному пути с обеих сторон в виде увеличения латентностей миогенных ответов на ВМВП (см. рис. 8).

Особое значение приобретает наблюдение АСВП и ВМВП в динамике, которое позволяет не только выявить отклонение от нормативных параметров на диагностическом этапе, но также проследить изменения их при переходе из одной стадии заболевания в другую, объективно, в том числе количественно, оценить степень восстановления нарушенной функции и эффективность лечения.



**Рис. 6.** ВМВП при стимуляции левого и правого уха (больной С., 33 лет, с диагнозом РС в стадии обострения). Задержка проведения при стимуляции слева латентности пика P13 увеличена до 14,8 мс (справа до 12 мс)

**Таблица 4.** Числовые показатели ВМВП у больного С.

Стимул 130 дБ	Компонент	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
AS	P13	14,8	279
	N23	22,1	
AD	P13	12,0	367
	N23	19,8	

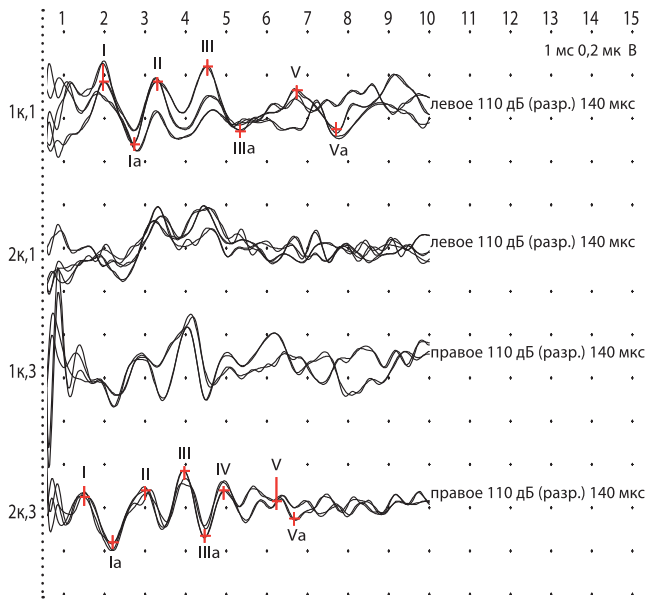


Рис. 7. Данные обследования АСВП у больного П., 32 лет, с диагнозом РС со вторично-прогрессирующим течением, при стимуляции правого и левого уха

Таблица 5. Числовые показатели АСВП у больного П.

Показатель	Компонент	Sin	Dex
Латентность пика, мс	I	1,98	1,5
	II	3,3	3,0
	III	4,53	3,98
	IV	—	4,93
	V	6,72	6,23
Межпиковый интервал, мс	I–III	2,55	2,48
	III–V	2,2	2,25
	I–V	4,75	4,72
Отношение амплитуд	V–Va/I–Ia	0,64	0,39

**Наблюдение 3.** АСВП и ВМВП у больной В., 41 года, с диагнозом РС в динамике (рис. 9, 10, табл. 7–10).

Первое исследование выполнено в стадии обострения, которое сопровождалось снижением слуха и шумом в левом ухе. На МРТ выявлены признаки демиелинизации в проекции варолиева моста и корешка левого слухового нерва (см. рис. 9а, табл. 7). Больная прошла курс лечения солу-медролом в стационаре. Повторное исследование выполнено через 1,5 мес в стадии ремиссии (см. рис. 9б, табл. 8).

На АСВП увеличены латентности всех пиков, начиная с периферического I пика, и межпиковые интервалы при исследовании левого уха. Справа все параметры в пределах нормы.

На ВМВП — отчетливая положительная динамика со значительным снижением латентностей и повышением амплитуд пиков слева при повторном исследовании. ВМВП в стадии обострения нарушены, нестабильны с обеих сторон, несколько лучше идентифицируются справа. При повторном исследовании положительная динамика с восстановлением параметров до нормативных значений.

При исследовании АСВП (см. рис. 9) при стимуляции левого уха повышен субъективный слуховой порог, увеличена латентность всех пиков, начиная с периферических компонентов. Увеличены межпиковые интервалы I–III, I–V. Отмечается также относительно по сравнению с правой стороной снижение амплитуды ответа. При стимуляции справа параметры АСВП в пределах нормы.

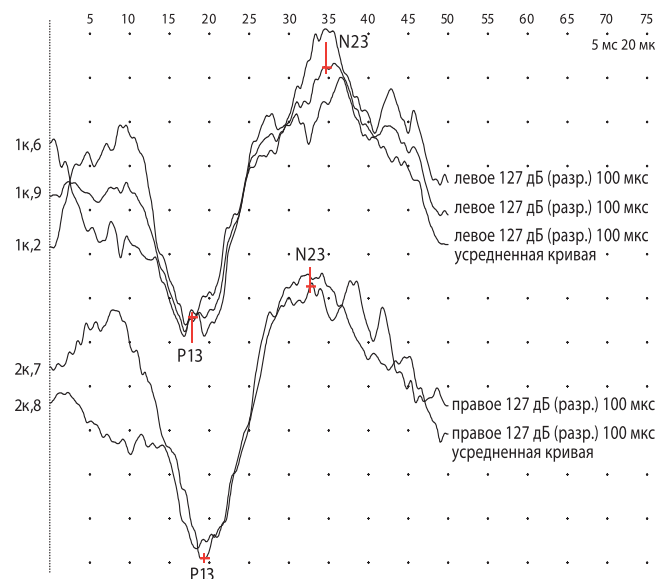


Рис. 8. Данные обследования ВМВП у больного П., 32 лет, с диагнозом РС со вторично-прогрессирующим течением, при стимуляции левого и правого уха. Латентность пика P13 увеличена слева до 17,9 мс, справа до 19,4 мс. Амплитуды ответов сохранены, без значимой асимметрии

Таблица 6. Числовые показатели ВМВП у больного П.

Стимул 130 дБ	Компонент	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
AS	P13	17,9	113
	N23	34,6	
AD	P13	19,4	123
	N23	32,6	

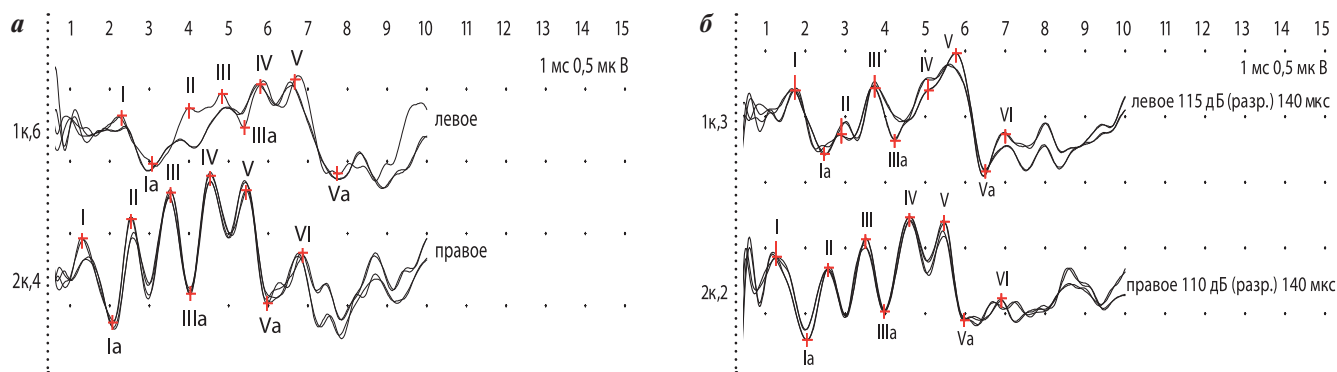


Рис. 9. Данные АСВП у больной В., 41 года, с диагнозом РС в стадии обострения (а) и в стадии ремиссии (б)

Таблица 7. Числовые показатели АСВП у больной В. в стадии обострения

Показатель	Компонент	Sin	Dex
Латентность пика, мс	I	2,3	1,3
	II	4,0	2,53
	III	4,83	3,53
	IV	5,8	4,53
	V	6,68	5,42
Межпиковый интервал, мс	I–III	2,53	2,23
	III–V	1,85	1,9
	I–V	4,38	4,13
Отношение амплитуд	V–Va/I–Ia	1,97	1,31

Таблица 8. Числовые показатели АСВП у больной В. в стадии ремиссии

Показатель	Компонент	Sin	Dex
Латентность пика, мс	I	1,73	1,28
	II	2,9	2,58
	III	3,73	3,5
	IV	5,08	4,6
	V	5,78	5,47
Межпиковый интервал, мс	I–III	2,23	2,0
	III–V	1,98	2,05
	I–V	4,2	4,05
Отношение амплитуд	V–Va/I–Ia	1,87	1,2

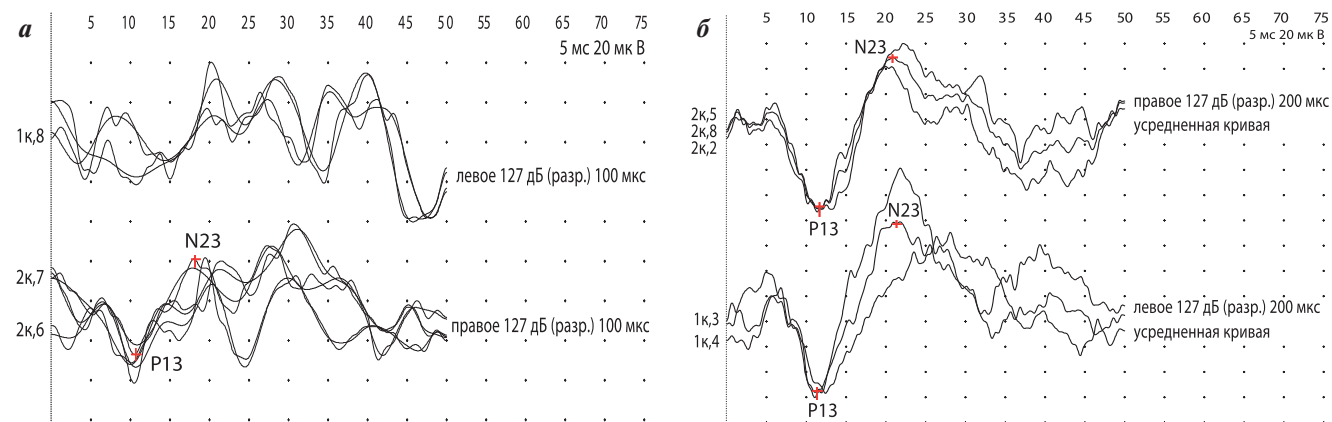


Рис. 10. Данные ВМВП у больной В., 41 года, с диагнозом РС в стадии обострения (а) и в стадии ремиссии (б)

Таблица 9. Числовые показатели ВМВП у больной В. в стадии обострения

Стимул	Компонент	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Правое ухо, 127 дБ	P13	10,7	—
	N23	18,1	—
	P13–N23	—	47,8

Таблица 10. Числовые показатели ВМВП у больной В. в стадии ремиссии

Стимул	Компонент	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Правое ухо, 127 дБ	P13	11,7	—
	N23	20,9	
Левое ухо, 127 дБ	P13	11,4	—
	N23	21,4	
Правое ухо, 127 дБ	P13–N23	—	118
Левое ухо, 127 дБ	P13–N23	—	132

Таким образом, по данным АСВП выявляется отчетливое нарушение параметров ответа по периферическому типу, замедление проведения афферентации на интервале слуховой нерв — ядра моста слева.

ВМВП у этой больной в стадии обострения нарушены (см. рис. 10а), снижены по амплитуде, нестабильны с обеих сторон, несколько лучше идентифицируются справа. При повторном исследовании отмечается отчетливая положительная динамика с восстановлением параметров до нормативных значений с незначительной асимметрией сторон (см. рис. 10б).

### Обсуждение

Т. Murofushi и соавт. в работе, посвященной диагностической ценности пролонгированной латентности пиков ВМВП, показали, что наибольшую значимость увеличение латентности пиков P13 и N23 имеет для РС [3]. Из 48 больных с разной нозологией (болезнь Меньера, вестибулярные невриты, акустические невриномы, РС) только у больных с РС были удлиненные латентности, особенно для пика P13. Напрашивается вывод о том, что этот вид обследования важен для выявления поражения в вестибулоспинальном тракте, что нередко бывает при РС. Последнее подтвердилось и в других работах [4, 5, 9, 14].

Методика ВМВП относительно нова, опыт ее клинического применения пока небольшой [2,6]. Имеются вопросы в интерпретации результатов, обозначении компонентов [2,8,13,14]. В связи с этим приведем средние значения латентности основных пиков ВМВП при различных заболеваниях из работы Т. Murofushi и соавт. [3]. Наибольшее увеличение латентностей пиков выявляется при наличии демиелинизирующих изменений в вестибулоспинальном тракте при РС (табл. 11).

Некоторые наблюдения, выполненные в нашей лаборатории и приведенные выше, подтверждают эти

Таблица 11. Средняя латентность P13 и N23 ВМВП при различных заболеваниях [3]

Группа	Число пациентов	P13	N23
Контрольная	36	11,8 ± 0,86	20,8 ± 2,2
БМ	28	11,9 ± 1,1	20,6 ± 1,5
ВН	14	12,0 ± 0,81	21,2 ± 1,8
АН	23	12,4 ± 1,3	21,8 ± 2,9
РС	9	17,3 ± 2,6	25,1 ± 2,6

*Примечание.* БМ — болезнь Меньера, ВН — вестибулярный неврит, АН — акустическая невринома.

данные, как нормативные, так и изменения ВМВП у больных с РС.

### Заключение

Использование ВМВП в отоневрологической и неврологической практике открывает перспективу раннего выявления билатеральной вестибулярной шванномы (нейрофиброматоз 2-го типа), особенно в случаях первичного поражения опухолью нижней ветви вестибулярного нерва [12]. Сочетанное исследование АСВП и ВМВП позволяет эффективно подтвердить поражение на уровне моста [4, 10]. При поражениях продолговатого мозга у больных с кровоизлиянием, синдромом Валленберга–Захарченко регистрация ВМВП обеспечила точную топическую диагностику уровня поражения ствола мозга, в то время как АСВП были нормальные [4]. Использование ВМВП в неврологической практике открывает возможность раннего выявления центрального вестибулярного синдрома демиелинизирующего генеза. Из вышеуказанного следует, что этот вид обследования важен для выявления демиелинизации и поражения в вестибулоспинальном тракте, нередко наблюдающихся при РС, а также для оценки эффективности лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Roberson D.D., Ireland D.J. Vestibular evoked myogenic potentials. *J Otolaryngol* 1995;24(1):3–8.
2. Ferber-Viart C., Dubreuil C., Duclaux R. Vestibular evoked myogenic potentials in humans: a review. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(1):6–15.
3. Marofushi T., Shimizu K., Takegoshi Y. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potentials. *Arch otolaryng head neck surg* 2001; 127:1069–72.
4. Iroh A., Kim Y.S., Yashioka K. Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Otolaryngol* 2001;545 (suppl):116–9.
5. Pollac L., Kushnir M., Stryjer R. Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower brainstem stroke. *Neurophysiol Clin* 2006; 36:227–33.
6. Akin E.W., Murnane O.D. Vestibular evoked myogenic potentials-preliminary report. *J Am Acad Audiol* 2001;12:445–52.
7. Colebatch J.G., Halmagyi G.M., Skuse N.F. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibularcollic reflex. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:190–7.
8. Honaker J.A., Samy R.N. Vestibular evoked myogenic potentials. Current opinion in *Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2007; p. 330–4.
9. Versino M., Colnaghi S., Caiico R. Vestibular evoked myogenic potentials: test-retest reliability. *Functional Neurology* 2001;16:299–309.
10. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: Пресс-сто, 2011. 532 с.
11. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
12. Cheng C.H., Young Y.H. Vestibular evoked myogenic potentials in brainstem stroke. 2003;113(6):990–3.
13. Ochi K., Ohachi T. Variance of vestibular evoked myogenic potentials. *Laryngoscope* 2001;111:522–7.
14. Versino M., Colnaghi S., Caiico R. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1464–9.

## Опыт организации диагностической и медико-социальной помощи больным с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута в Красноярском крае

Е.В. Глущенко<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1</sup>, Е.А. Кантимирова<sup>1</sup>, Е.А. Козулина<sup>1</sup>,  
М.И. Воевода<sup>2</sup>, В.Н. Максимов<sup>2</sup>, А.А. Аллахвердян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравоохранения России, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярск;

<sup>2</sup>НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер NASHneider@yandex.ru

Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (ННШМТ) — наиболее распространенная форма наследственных полинейропатий. **Цель исследования** — разработка научно обоснованных алгоритмов лечебно-диагностической помощи больным ННШМТ (на примере Красноярского края).

**Материалы и методы.** Обследовано 324 лица (пробанды и их родственники 1-й и 2-й линии родства). Проанализировано 125 (38,5%) из 324 клинических случаев ННШМТ, из них для последующего статистического анализа в выборку включено 64 (51,2%) случая (пробанды и члены их родословных, прошедшие весь комплекс клинических и лабораторных исследований согласно протоколу настоящего исследования). Возраст отобранных 64 лиц варьировал от 6 до 81 года: медиана возраста — 30,5 года, в том числе 24 (37,5%) женщины, медиана возраста 33,5 года; 40 (62,5%) мужчин, медиана возраста 28,5 года. Методы диагностики: клинико-генетический, клинический неврологический, нейрофизиологический, молекулярно-генетический, оценка качества жизни, оценка тревожности и депрессии.

**Результаты.** Отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 53 (93,0%) из 57 случаев с преобладанием аутосомно-доминантного типа наследования — 52 (91,2%) случая. В результате ДНК-тестирования дупликации гена белка периферического миелина (PMP22) на 17-й хромосоме, проведенного у 34 обследуемых, данная мутация обнаружена у 17 (50,0%) больных. Модифицированная методика компьютерной палестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 является чувствительным методом диагностики генетически детерминированной демиелинизации при ННШМТ на ранних стадиях развития заболевания и может быть рекомендована к более широкому использованию в других регионах Российской Федерации.

**Ключевые слова:** наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута, клиника, генетика, диагностика

### Organization experience of diagnostic and medicosocial services for patients with Charcot–Marie–Tooth disease in Krasnoyarsk region

E.V. Glushchenko<sup>1</sup>, N.A. Shnyder<sup>1</sup>, E.A. Kantimirova<sup>1</sup>, E.A. Kozulina<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>2</sup>, V.N. Maksimov<sup>2</sup>, A.A. Allakhverdyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Therapy of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk

Hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth (CMT) is the most common form of hereditary polyneuropathies. Goal of the study was the development of evidence-based diagnostic and treatment algorithms using patients with CMT (for example, in Krasnoyarsk Territory).

**Materials and methods:** A total of 324 people. (proband and their relatives 1 and 2 lines of kinship). We analyzed 125 (38,5%) clinical cases of CMT, 64/125 (51,2%) clinical cases were include to statistical analysis (proband and their family trees, past the full range of clinical and laboratory findings according to the protocol this study). Age ranged from 6 to 81 years, median age — 30,5 years, including women 24 (37,5%), median age — 33,5 years; males 40 (62,5%), median age — 28,5 years. Methods of diagnosis: clinical, genetic, neurophysiological, molecular genetic, assessment of quality of life assessment of anxiety and depression.

**Results:** The family history of CMT noted in 53/57 (93,0%) cases, with a predominance of autosomal dominant type of inheritance — 52 (91,2%) cases. As a result of DNA testing duplication of peripheral myelin protein gene (PMP22) on chromosome 17, held 34 survey, this mutation was found in 17 (50,0%) patients. Modified method of computer esthesiometry for CMT diagnosis using domestic diagnostic equipment “Vibrotester-MBN” VT-02-1 has a high sensitivity in the early stages of the disease and can be recommended for more widespread adoption of on par with other subjects of the Russian Federation.

**Key words:** hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth, clinical, genetic, diagnostics

Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (ННШМТ) — наиболее распространенная клиническая форма наследственных полинейропатий [1–3]. Средняя частота встречаемости ННШМТ в популяции составляет 1 на 3 тыс. населения [4–6]. Примерно 20% всех больных с клиникой нейромышечного заболевания и до 60% больных с хронической периферической полинейропатией имеют ННШМТ 1-го типа. Однако общее число больных, страдающих ННШМТ, по данным различных источников, существенно различается [2, 7]. Это обусловлено трудностями ранней клинической диагностики заболевания, связанными с его клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью [8–11].

ННШМТ поражает все расы и национальности без возрастных и гендерных различий, но чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста (20–30 лет). Прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием осложнений и отсутствием эффективного лечения у больных с ННШМТ приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации [12–17]. Однако ННШМТ не влияет на фертильность и продолжительность жизни больных, что обуславливает их значительное развитие в семьях и в популяции в целом [2, 18]. В семьях, отягощенных по ННШМТ, профилактика заболевания основывается на медико-генетическом консультировании и пренатальной ДНК-диагностике [10, 19–21].

Различные генетические типы ННШМТ клинически могут не различаться в связи с наличием значительного меж- и внутрисемейного полиморфизма и дифференцируются лишь на молекулярном уровне. В настоящее время картировано около 30 генов, ответственных за развитие ННШМТ, постоянно продолжается поиск новых локусов и генов-кандидатов [22–25]. Но в связи с тем, что ДНК-диагностика — дорогостоящий метод, клинически поставленный диагноз редко подтверждается молекулярно-генетическим тестированием.

Несмотря на то, что в последние годы достижения нейрогенетики позволили далеко продвинуться в понимании механизмов развития ННШМТ и существенно расширить возможности ее диагностики, выявление этого заболевания врачами первичного звена здравоохранения зачастую бывает уже на поздних стадиях развития патологического процесса, когда эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий низкая. Поэтому важную роль в ранней диагностике ННШМТ играют междисциплинарный подход и настороженность в отношении данного заболевания у практикующих врачей (неврологов, педиатров, врачей общей практики) [11, 13, 19].

В ряде развитых зарубежных стран функционируют ассоциации, общества и фонды по оказанию медико-социальной помощи больным с ННШМТ и их семьям. Эти организации ведут активную исследова-

тельную работу по поиску новых генов-кандидатов, по разработке методов ранней диагностики и лечения данного заболевания, большое значение уделяется мероприятиям по социально-медицинской реабилитации больных с ННШМТ [16, 24–26]. К сожалению, в нашей стране таких организаций нет, хотя исследовательские работы по клиническим, генетическим и эпидемиологическим особенностям различных форм ННШМТ в ряде регионов (Республика Башкортостан, Красноярск, Новокузнецк, Самарская, Воронежская, Саратовская области, Томск и Томская область и др.) проводятся достаточно активно [27–30]. Особенно значимых результатов в анализе клинико-генетических характеристик отдельных генетических вариантов аксональных и демиелинизирующих полинейропатий удалось добиться в Медико-генетическом центре РАМН (Москва), выявлены особенности клинических проявлений и наличие мажорных мутаций при 1A, 1B, 1X, 2A, 2E, 4A и других генетических вариантах этой группы заболеваний [25, 31–33].

Однако междисциплинарный подход к организации диагностической и медико-социальной помощи больным с ННШМТ в таком экономически и территориально значимом регионе Сибири, как Красноярский край, был впервые реализован нами в период с 2009 по 2011 г., включая оптимизацию ранней (доклинической) диагностики заболевания в семьях, отягощенных по ННШМТ.

**Цель исследования** — разработка научно обоснованных алгоритмов лечебно-диагностической помощи больным с ННШМТ (на примере Красноярского края).

#### Материалы и методы

Собственные клинико-лабораторные исследования проводились на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования (ИПО) и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также на клинических базах кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО: ГБ № 5 (Красноярск), поликлиники КБ № 51 (Железногорск, Красноярский край), в период с 2008 по 2010 г. в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина».

Объектом исследования выбрана группа больных ННШМТ и членов их родословной (асимптомных или малосимптомных носителей причинной мутации), проживающих на территории Красноярского края.

Все обследуемые проходили тщательный предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включе-

ния и исключения, разработанных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. Критерии включения: наличие ННШМТ, асимптомное/малосимптомное гетеро- и гомозиготное носительство причинной генной мутации, регистрация места жительства на территории Красноярского края. Критерии исключения: наличие нейропатий другого генеза, регистрация места жительства вне территории Красноярского края.

Всего обследовано 324 лица (пробанды и их родственники 1-й и 2-й линии родства). Из данных 324 пациентов проанализировано 125 (38,5%) клинических случаев ННШМТ, из них для последующего статистического анализа в подвыборку включено 64 (51,2%) случая (пробанды и члены их родословных, прошедшие весь комплекс клинических и лабораторных исследований согласно протоколу настоящего исследования). Были исключены из статистического анализа ввиду низкой комплаентности пробандов и членов их родословных и отказом от выполнения протокола настоящего исследования 61 (48,8%) клинический случай.

Таким образом, общая выборка составила 64 человека, возраст которых варьировал от 6 до 81 года: медиана возраста 30,5 года (21–48 лет), в том числе 24 (37,5%) женщины, медиана возраста 33,5 (24,5–52,5) года; 40 (62,5%) мужчин, медиана возраста 28,5 года (20,5–47 лет). Возраст мужчин и женщин статистически значимо не различался ( $p = 0,3546$ ). В соответствии с целью и задачами настоящего исследования все анализируемые клинические случаи были разделены на 2 группы.

**Критерии включения в 1-ю группу:** мужчины и женщины; возраст от 0 до 90 лет; жители Красноярского края (имеющие постоянную или временную прописку в регионе); пробанды, состоящие на диспансерном учете у невролога с ННШМТ; пробанды с впервые установленным диагнозом ННШМТ. **Критерии исключения:** наличие нейропатий другого генеза (паранеопластические, дисметаболические, воспалительные, другие наследственные нейропатии); наркотическая, алкогольная и лекарственная зависимость; профессиональные интоксикации; клинически симптомные (больные) и асимптомные (носители мутантного гена) родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства.

**Критерии включения во 2-ю группу:** мужчины и женщины; возраст от 0 до 90 лет; жители Красноярского края (имеющие постоянную или временную прописку в регионе); клинически симптомные (больные) родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства, у которых по нейрофизиологическим или генетическим исследованиям выявлены признаки ННШМТ; клинически асимптомные/малосимптомные родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства (носители мутантного гена), у которых по нейрофизиологическим или генетическим исследованиям выявлены признаки ННШМТ; клинически и генетически здоро-

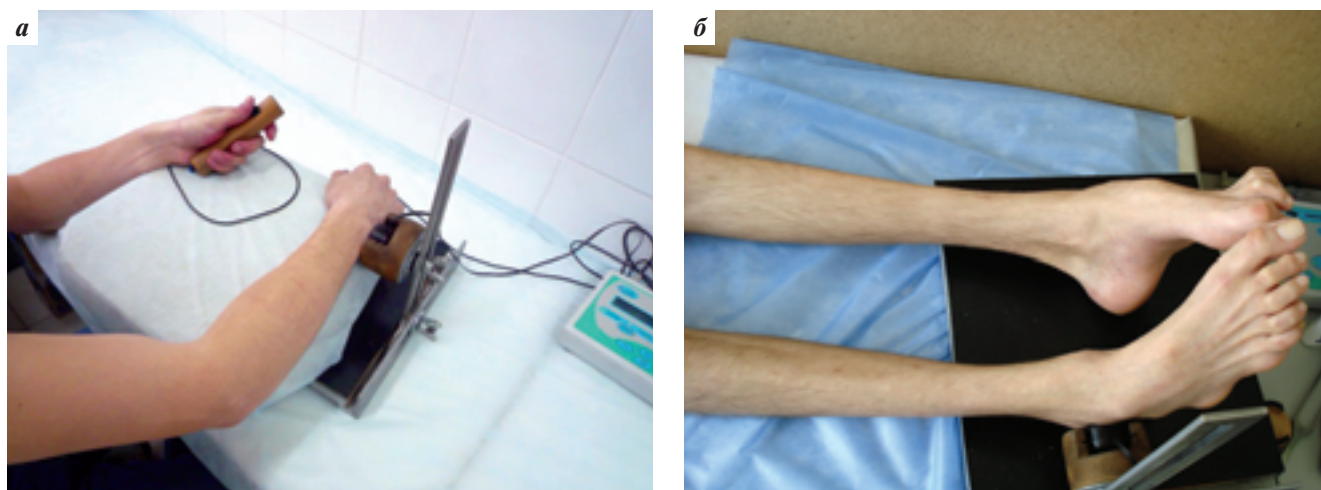
вые родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства. **Критерии исключения:** наличие нейропатий другого генеза (паранеопластические, воспалительные, дисметаболические, другие наследственные нейропатии); наркотическая, алкогольная и лекарственная зависимость; профессиональные интоксикации; родственники больных ННШМТ, не желающие принимать участие в исследовании.

Группы наблюдения были сопоставимы по половозрастным и количественным характеристикам ( $p > 0,05$ ). В 1-ю группу вошли 26 (40,6%) лиц: пробанды, больные ННШМТ, в возрасте от 7 до 70 лет, медиана возраста 40,5 года, в том числе 20 (77,0%) мужчин, медиана возраста 39,5 года, 6 (23,0%) женщин, медиана возраста 47 лет. Статистически значимых различий больных по полу и возрасту не отмечено ( $p = 0,5629$ ). Во 2-ю группу включены 38 (59,%) наблюдаемых: родственники пробандов 1-й и 2-й линии родства, в возрасте от 6 до 81 года, медиана возраста 30,5 года, в том числе 20 (52,6%) мужчин, медиана возраста 25,5 года; 18 (47,4%) женщин, медиана возраста 30 лет. Статистически значимых различий больных по полу и возрасту не отмечено ( $p = 0,2665$ ).

Социально-гигиенические и клинико-диагностические учетные признаки для единиц наблюдения были получены из впервые созданного в Красноярском крае регистра больных ННШМТ и путем выкопировки данных из статистических форм. Клинические данные получены в процессе непосредственного обследования больных.

Соматическое исследование включало измерение артериального давления (АД), исследование пульса, аускультацию легких, пальпацию и перкуSSION живота, измерение веса и роста, измерение обхвата талии, диаметра верхних и нижних конечностей (с помощью сантиметровой ленты). Выяснилось наличие семейной отягощенности по ННШМТ, уточнялся тип наследования, проводился расчет генетического риска. Стандартное неврологическое обследование включало исследование черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (мышечного тонуса, мышечной силы, включая стойку и ходьбу на носках и пятках, сухожильных рефлексов), чувствительной сферы (исследование болевой чувствительности с помощью неврологического валика, тактильной — с помощью монофиламента Thio-Feel 10 г, Viatrix, Германия, температурной — с помощью тип-терма Viatrix, Германия, вибрационной — с помощью градуированного камертона 128 Гц, Германия, суставно-мышечного чувства), координаторной сферы.

Объем нейрофизиологического обследования включал стимуляционную и игольчатую электромиографию (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП», Нейрософт, Иваново). С целью оптимизации ранней диагностики генетически детерминированной демиелинизации периферических нервов нами впервые усовершенствована, адаптирована и внедрена в клиническую



**Рис. 1.** Методика исследования вибрационной чувствительности с помощью «Вибротестер-МБН» у больных с ННШМТ: а — на дистальных отделах верхних (шиловидные отростки) конечностей; б — на дистальных отделах нижних (наружные лодыжки) конечностей

практику методика компьютерной паллестезиометрии на отечественном диагностическом оборудовании «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (МБН, Москва) с использованием оригинального устройства для крепления датчика «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (патент № 83906 от 27.06.2009 г.) (рис. 1).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН: выделение ДНК из свежей крови осуществлялось сорбционным методом, используя комплект реагентов «ДНК-сорб-В», детекция дупликации гена периферического белка миелина (PMP22) на хромосоме 17p11.2-12 проводилась с использованием реагентов фирменного набора «СМТ-dup».

Выявление возможных причин поздней диагностики ННШМТ в семьях, отягощенных по данному заболеванию, и проблем по оказанию лечебно-диагностической помощи этой категории больных осуществляли методом анализа данных статистических форм № 003/у, № 025/у-87, № 027/у, № 112/у, возраста дебюта клинических симптомов, возраста первичной диагностики заболевания. Оценка качества жизни обследуемых проводилась с использованием опросников и шкал, принятых в клинической неврологической практике как за рубежом так и в Российской Федерации: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, 1993), Европейский опросник качества жизни — 5 направлений (EuroQ — 5D, 1998), шкала Ренкина (1992), Ранд-батарея тестов функциональных ограничений (2000) и результаты объективного клинического обследования.

Результаты исследования вносились в «Карту обследования больного», разработанную в соответствии с целью и задачами настоящего исследования.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. Данные для вариационных рядов

с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и перцентилей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилкса. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95% доверительный интервал. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента с учетом параметра равенства дисперсий. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении связанных клинических и параклинических параметров проводили с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках — критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

### Результаты и обсуждение

**Клинико-генетическая характеристика ННШМТ.** ННШМТ была диагностирована нами у 57 больных: 21 (36,8%) женщины, 36 (63,%) мужчин. Возраст больных варьировал от 6 до 81 года, медиана возраста 32 года: у женщин 45 лет, у мужчин 27 лет. Статистически значимых различий возраста больных от пола не выявлено ( $p = 0,1396$ ). При клинико-генеалогическом анализе родословных отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 53 (93,0%) случаях, с преобладанием аутосомно-доминантного типа наследования в 52 (91,2%) случаях. В результате ДНК-тестирования, проведенного у 34 обследуемых (остальные отказались от молекулярно-генетического обследования), дупликации гена белка периферического миелина (PMP22)

на 17-й хромосоме обнаружена у 17 (50,0 %) больных, что позволило нам диагностировать ННШМТ 1А типа; в 6,0 % случаев на основании генетического исследования диагноз был выставлен впервые на доклинической стадии развития заболевания.

В клинической симптоматике дебюта ННШМТ преобладал синдром двигательных (статико-локомоторных) нарушений в виде слабости скелетных мышц, преимущественно дистальных отделов нижних конечностей с последующим присоединением нарушений ходьбы — 43 (75,4 %) случая. В объективной неврологической симптоматике на момент обследования преобладали нарушения всех видов чувствительности. При этом на ранних стадиях в первую очередь страдала вибрационная чувствительность (85,7 % случаев). Двигательные нарушения проявлялись в виде угнетения физиологических сухожильных и периостальных рефлексов, преимущественно ахиллова рефлекса — 52 (91,2 %) случая, вторичных деформаций стоп — 40 (70,2 %), нарушений ходьбы — 49 (85,9 %) случаев.

В целом при оценке результатов комплексного обследования больных с ННШМТ в 54 (94,7 %) из 57 случаев отмечено преобладание моторно-сенсорного типа нейропатии. Сенсорная нейропатия была диагностирована в 2 (3,5 %), моторная — в 1 (1,8 %) случае.

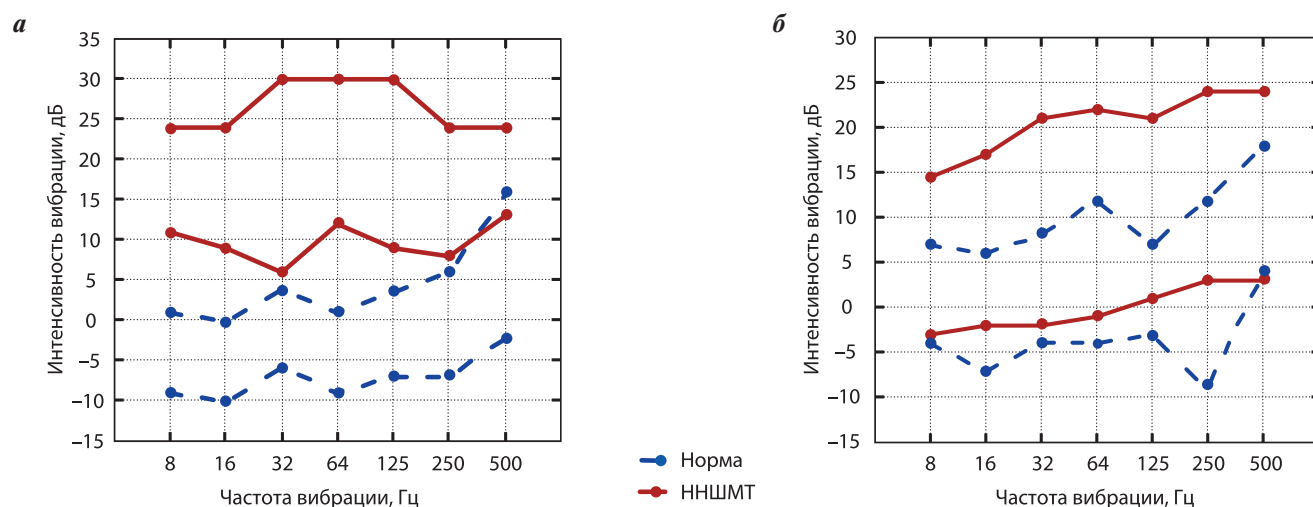
**Характеристика состояния вибрационной чувствительности у больных ННШМТ.** По данным классического исследования (пробы с камертоном) нарушения вибрационной чувствительности на ранней стадии развития заболевания были зафиксированы у 64,3 % больных ННШМТ. В то же время по результатам оптимизированной нами методики компьютерной паллестезиометрии с использованием оригинальной модификации расстройства вибрационной чувствительности, свидетельствующие о поражении миелиновой оболочки периферических нервов, выявлены у 85,7 % больных ННШМТ, включая малосимптомных носителей причинной генной мутации. При клинической интерпретации результатов компьютерной паллестезиометрии у больных с ННШМТ и членов их родословных в качестве контрольных показателей вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей нами использован референсный коридор для отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1, разработанный на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого [26, 27, 34] (см. табл. 1, рис. 2а).

Нами была выдвинута гипотеза: поскольку при ННШМТ нарушение вибрационной чувствительности происходит за счет поражения толстых миелинизированных волокон АВ-типа периферических нервов, а не тонких слабомиелинизированных волокон, расположенных в концевых фалангах пальцев, идеальной точкой исследования вибрационной чувствительности с дистальных отделов верхних конечностей является

шиловидный отросток локтевой кости. Эта точка расположения датчика вибротестера впервые предложена нами при проведении компьютерной паллестезиометрии с использованием диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 как дополнительная активная точка диагностики нарушений вибрационной чувствительности при ННШМТ, помимо ранее предложенных точек на концевой фаланге указательного пальца на верхних конечностях и наружных лодыжек на нижних конечностях. Это побудило нас к разработке референсных коридоров вибрационной чувствительности для компьютерной паллестезиометрии с шиловидных отростков локтевых костей для данного оборудования (см. табл. 2, рис. 2б).

Для решения этой задачи нами проведено исследование состояния вибрационной чувствительности с предложенной дополнительной точки (шиловидный отросток) у 47 добровольцев (контрольная группа), не имеющих патологии периферической нервной системы (по данным анамнеза и неврологического осмотра), обоего пола, в возрасте от 21 до 50 лет, средний возраст  $26,96 \pm 6,32$  года (рационализаторское предложение «Способ оценки нарушения вибрационной чувствительности на верхних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2502 от 14.12.2010 г.). Показатели вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей (см. табл. 1) и верхних (см. табл. 2) конечностей в контрольной группе статистически значимо отличались от таковых в группе сравнения (у больных с ННШМТ и членов родословной пробандов — малосимптомных носителей причинной мутации гена периферического белка миелина) (см. рис. 2, 3).

С помощью модифицированной методики компьютерной паллестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 на ранней стадии развития заболевания клинически значимые нарушения вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей (лодыжки) выявлялись на 21,4 % чаще по сравнению с классическим камертональным методом ( $p < 0,05$ ), а на дистальных отделах верхних конечностей — на 23,2 % чаще ( $p < 0,05$ ) (рационализаторские предложения «Оценка нарушения вибрационной чувствительности на нижних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2491 от 14.05.2010 г. и «Способ оценки нарушения вибрационной чувствительности на верхних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2502 от 14.12.2010 г.). Нами продемонстрирована достаточно высокая чувствительность метода при диагностике нарушений вибрационной чувствительности у больных ННШМТ уже на начальных стадиях развития заболевания (см. рис. 3), что побудило нас на его внедрение на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Красноярского края.



**Рис. 2.** Референсные коридоры показателей вибрационной чувствительности с дистальных отделов верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев относительно таковых у больных с ННШМТ (для «Вибротестера-МБН» ВТ-02-1): а — дистальные отделы нижних конечностей (лодыжки); б — дистальные отделы верхних конечностей (щитовидные отростки); пунктирные линии — референсные коридоры показателей вибрационной чувствительности; сплошные линии — вибрационная чувствительность у больных с ННШМТ

**Таблица 1.** Границы вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей в контрольной и сопоставимой группах («Вибротестер-МБН» ВТ-02-1)

Частота вибрации, Гц	Контрольная группа (n = 47)		Группа сравнения (n = 40)		Критерий Манна-Уитни, p
	Медиана	Перцентиль [25; 75]	Медиана	Перцентиль [25; 75]	
8	-2	-9; 1	15	11; 24	< 0,01
16	-5	-10; 0	24	9; 24	< 0,01
32	-1	-6; 4	22	6; 30	< 0,01
64	-3	-9; 1	30	12; 30	< 0,01
128	-1,5	-7; 3,5	20	9; 30	< 0,01
250	0	-7; 6	24	8; 24	< 0,01
500	7	-2; 15,5	24	13; 24	< 0,05

**Таблица 2.** Границы вибрационной чувствительности на дистальных отделах верхних конечностей в контрольной группе и группе сравнения («Вибротестер-МБН» ВТ-02-1)

Частота вибрации, Гц	Контрольная группа (n = 47)		Группа сравнения (n = 40)		Критерий Манна-Уитни, p
	Медиана	Перцентиль [25; 75]	Медиана	Перцентиль [25; 75]	
8	-1	-4; 7	5	-3; 14,5	< 0,01
16	0	-7; 6	6	-2; 17	< 0,01
32	0	-4; 8	5,5	-2; 21	< 0,01
64	5	-4; 12	14	-1; 22	< 0,01
128	1	-3; 7	10,5	1; 21	< 0,01
250	6	-9; 12	14,5	3; 24	< 0,01
500	9	4; 18	16	3; 24	< 0,05

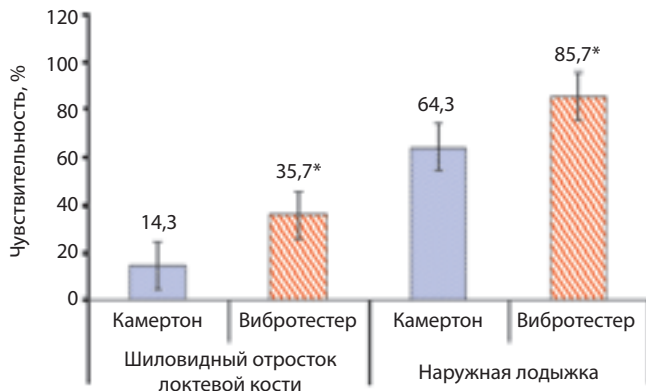


Рис. 3. Чувствительность методики (камертональной пробы и компьютерной паллестезиометрии) на начальных стадиях ННШМТ; \*  $p < 0,01$  (парный критерий Уилкоксона)

Таким образом, применение модифицированной методики компьютерной паллестезиометрии с использованием дополнительных точек исследования на дистальных отделах верхних и нижних конечностей позволило нам диагностировать генетически детерминированную миелопатию на ранних стадиях ее развития и выделить пациентов, подлежащих последующему молекулярно-генетическому тестированию — ДНК-диагностике ( $p < 0,05$ ) [17, 35].

#### Анализ причин поздней диагностики ННШМТ.

При анализе базы данных регистра показано, что в 33,3% случаев диагноз ННШМТ был установлен нами впервые в ходе активного обследования малосимптомных родственников — носителей мутантного гена белка периферического миелина. Медиана возраста дебюта симптомов составила 14,4 года (10–25 лет. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза 26 (15–42) лет. Статистически значимых различий возраста больных от пола не выявлено ( $p = 0,1396$ ). Таким образом, медиана времени от момента появления первых симптомов до постановки клинического диагноза составила 7 (4–16) лет, что обусловило первичную диагностику ННШМТ на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Красноярского края на поздних стадиях развития заболевания, осложненных выраженными изменениями конечностей (контрактуры суставов, выраженные амиотрофии, нарушения передвижения и др.), когда реабилитационные мероприятия наименее эффективны. Это может быть обусловлено низкой настороженностью врачей первичного звена здравоохранения в отношении диагностики наследственной нервно-мышечной патологии в целом и ННШМТ в частности: 40 (75%) больных, имеющих отягощенный семейный анамнез по ННШМТ, ранее не были активно обследованы с целью своевременной диагностики данного наследственного заболевания.

Мы обратили внимание на отсутствие междисциплинарного подхода в диагностике и ведении больных

с ННШМТ: в 54 (94,0%) случаях пациенты не направлялись на консультацию к нейрогенетику Университетской клиники, медицинскому генетику и/или нейрогенетику Красноярского краевого консультативно-диагностического центра медицинской генетики, а также к узким специалистам (ортопеду, подологу). При этом отмечено нежелание больных (пробандов) и асимптомных/малосимптомных членов их родословных к сотрудничеству с врачом-неврологом и нейрогенетиком (медицинским генетиком): 61 (48,8%) из 125 клинических случаев был исключен из статистического анализа в связи с отказом осмотренных нами индивидуумов от последующего активного комплексного обследования. Несмотря на доступность в нашем регионе молекулярно-генетического тестирования на выявление причинной генной мутации ННШМТ 1А, 30 (47%) из 64 пациентов отказались от проведения обследования из боязни лабораторного подтверждения наличия у себя или членов своей семьи, включая детей и внуков, данной наследственной патологии. Это может быть связано с социальной стигматизацией людей с наследственными заболеваниями, в том числе страдающих ННШМТ, и их нежеланием афишировать факт наличия прогрессирующего наследственного заболевания, прослеживающегося в семье. В абсолютном большинстве случаев — 50 (89,1%) из 57 пациентов — для осмотра и обследования были нами вызваны. Только 7 (10,9%) больных обследованы по их инициативе. Все пациенты поставлены нами на диспансерный учет в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, из них 17 (29,8%) пациентов не являлись на очередной диспансерный осмотр, несмотря на активное и настойчивое приглашение.

С учетом возраста дебюта ННШМТ, прогрессивного типа течения, приводящего к инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста, диагностики заболевания на поздних стадиях развития патологического процесса отмечался высокий уровень инвалидизации больных: 23 (40,4%) случая. При анализе результатов оценки качества жизни больных с ННШМТ, сопоставлении результатов объективного клинического осмотра и опросников, заполняемых пациентами, мы выявили значительные расхождения. Например, при объективном осмотре у 48 (85,9%) из 57 больных были выявлены выраженные парезы стоп и кистей, амиотрофии дистальных отделов нижних (преимущественно) и верхних конечностей, нарушающие функцию ходьбы и служащих противопоказанием к управлению автомобилем. Однако при анкетировании лишь 38 (66,8%) больных, имеющих данные инвалидизирующие осложнения ННШМТ, отметили (признали) существующие нарушения функции передвижения и самообслуживания, только 12 (21,1%) больных отказались от управления автомобилем. Трое (4,7%) больных, имеющих медицинские противопоказания к управлению автомобилем, тем не менее управляли транспортным средством, имея высо-

Таблица 3. Сравнительная оценка качества жизни больных с ННШМТ и данных объективного обследования

Ограниченная или нарушенная по состоянию здоровья функция	Данные объективного осмотра, %	Данные анкетирования, %
Ходьба, подъем по лестнице	85,9*	66,8
Занятия спортом, активные физические нагрузки	34,0	36,8
Самообслуживание (одевание, застегивание пуговиц и замков, бритье)	24,0	21,1
Ведение домашнего хозяйства	11,0*	28,1
Управление автомобилем	84,2**	21,1

**Примечание.** Критерий статистической значимости различий между субъективной оценкой своего состояния пациентов и результатами объективного комплексного неврологического обследования; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

кий риск и реальные последствия ДТП в анамнезе. Тем не менее пациенты отмечали, что неврологами лечебно-профилактических учреждений им продлевались медицинские справки при прохождении транспортной комиссии. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно критическом отношении больных ННШМТ к своему состоянию здоровья, а также указывают на нарушения при медицинском освидетельствовании пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Депрессивный синдром отмечен пациентами лишь в 3 (5,0%) из 57 случаев, однако при дополнительном тестировании у 42 (73,6%) больных нами выявлены тревожно-депрессивные расстройства с клинически значимым повышенным уровнем тревоги (в том числе за состояние своего здоровья и здоровья своих детей). На невозможность занятия любимым делом и работы по профессии в связи с прогрессированием ННШМТ указали 38 (66,7%) больных, а 16 (28,1%) отметили существенные ограничения способности выполнять работу по домашнему хозяйству (табл. 3), что согласуется с доступными данными литературы [16, 36, 37].

По данным проведенного тестирования с использованием шкал и опросников, принятых в клинической неврологической практике как за рубежом, так и в Российской Федерации, качество жизни обследуемых на развернутой стадии заболевания было снижено в 100% случаев. Несмотря на это, при анализе амбулаторных карт больных ННШМТ в плане лечебно-профилактических мероприятий нами не найдено рекомендаций о проведении комплекса физиотерапии, лечебной физкультуры, использовании ортезов, больным не проводилась психотерапевтическая помощь. В индивидуальных программах реабилитации инвалидов в 100%

случаев отсутствовали рекомендации по использованию ортезов. Всем больным (100%) нами впервые были даны рекомендации по диете, активному образу жизни, выбору спорта, проведено обучение комплексу упражнений лечебной гимнастики, рекомендован комплекс физиопроцедур и санаторно-курортное лечение, способствующие снижению темпов прогрессирования заболевания. Однако только в 10 (18,0%) случаях из 57 больными (преимущественно детьми при хорошей комплаентности родителей) эти рекомендации были выполнены. Нами впервые были индивидуально подобраны ортезы — 20,0% больным в связи с имеющимися нарушениями локомоторных функций из-за грубых парезов стоп (степпажа), но из-за сниженной критики тяжести своего состояния лишь 52,0% из них стали использовать подобранные ортезы, отметив положительный результат в виде значительного улучшения локомоторных функций, более уверенной походки, уменьшения числа падений.

Для улучшения медико-социальной помощи отягощенным по ННШМТ семьям нами опубликовано методическое пособие для больных ННШМТ, активно проводится дистанционное консультирование на интернет-порталах «Медицина Красноярского края» ([www.krasmedic.ru](http://www.krasmedic.ru)), «Сибирский медицинский портал» ([www.sibmedport.ru](http://www.sibmedport.ru)), официальном сайте Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого ([www.klinika.krasgmu.ru](http://www.klinika.krasgmu.ru)). Разработан курс мультимедийных статей для больных ННШМТ и членов их семьи, который размещен и активно дополняется нами в разделе «Статьи: Нейрогенетика» на интернет-портале «Медицина Красноярского края». В сентябре 2011 г. впервые в Российской Федерации нами был разработан и проведен комплекс мероприятий в рамках Всемирного дня повышения осведомленности о болезни Шарко-Мари-Тута в тесном сотрудничестве с Ассоциацией Шарко-Мари-Тута (США). Наша инициатива была поддержана Обществом специалистов по невро-мышечным болезням (Москва).

Таким образом, только комплексный подход к решению проблемы помощи лицам, страдающим ННШМТ, и своевременное проведение лечебно-диагностических и медико-социальных мероприятий могут уменьшить трудовые потери путем снижения уровня инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста с данной нозологией.

**Разработка алгоритмов диагностики ННШМТ.** С целью повышения информированности врачей о методах ранней диагностики заболевания и оптимизации лечебно-диагностической помощи изучаемой категории больных (пробандов) и членам их семьи нами были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение Красноярского края алгоритмы диагностики ННШМТ (рис. 4, 5). На базе ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого проведены циклы тематического усовершенствования врачей по

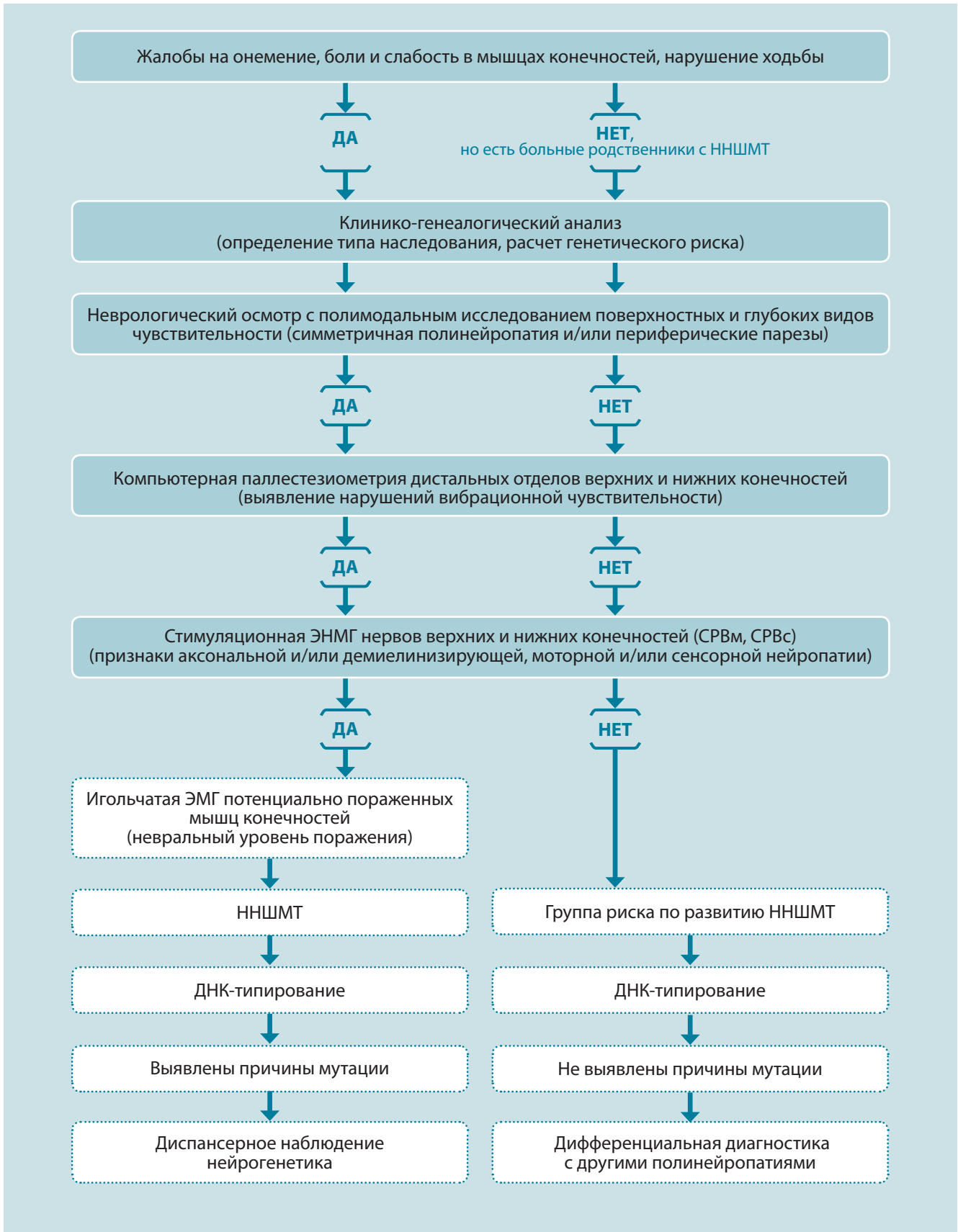
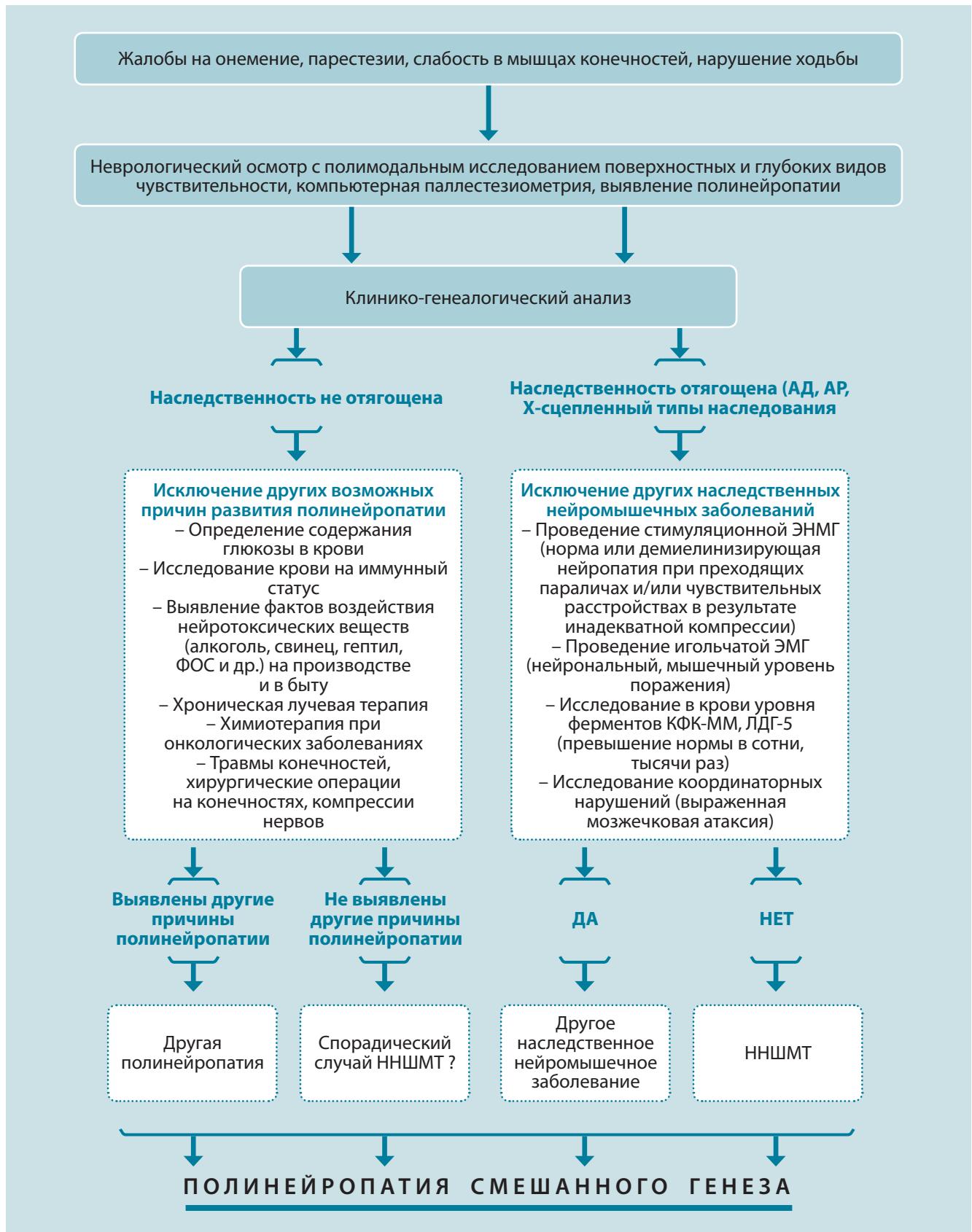


Рис. 4. Алгоритм первичной диагностики ННШМТ [Н.А. Шнайдер, Е.В. Глуценко, 2011]. ЭНМГ — электронейромиография, СРВм — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам, СРВс — скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам



**Рис. 5.** Алгоритм дифференциальной диагностики ННШМТ [Н.А. Шнайдер, Е.В. Глуценко, 2011]. АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, ФОС — фосфорорганические соединения, КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа

медицинской генетике (Красноярск, Железногорск, Республика Тыва, Кызыл), в рамках которых в 2010–2011 гг. в педагогическом процессе были использованы учебные пособия для врачей «Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута», «Наследственная нейропатия с тенденцией к параличам от сдавления» и «Алгоритмы диагностики ННШМТ».

В результате проведенных нами мероприятий врачами первичного звена здравоохранения Красноярского края в 2011 г. на консультацию к нейрогенетику для проведения комплексного диагностического обследования, включая компьютерную паллестезиометрию, были активно направлены 7 (10,9%) из 64 пациентов с подозрением на ННШМТ, что позволило диагностировать заболевание на ранних стадиях развития патологического процесса.

### Выводы

Отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 93,0% случаев, аутосомно-доминантный тип наследования прослеживался в 91,2% случаев. В 94,7% случаев преобладал моторно-сенсорный тип нейропатии, в 3,5% случаев — сенсорной тип, в 1,8% случаев — моторный тип нейропатии. Установленными нами причинами поздней диагностики ННШМТ в семьях, отягощенных по данному заболеванию (на примере Красноярского края) были: нежелание больных и членов их семей сотрудничества с врачом-неврологом: 48,8% клинических случаев исключены из статистического анализа в связи с отказом от активного комплексного обследования, в 47,0% случаев больные и асимптомные/малосимптомные члены их семей, имеющие выраженные нарушения вибрационной чувствительности по результатам компьютерной паллестезиометрии, отказались от молекулярно-генетического исследования; низкая настороженность врачей первичного звена здравоохранения нашего региона в отношении диагностики: ННШМТ — 75,0% случаев (асимптомные/малосимптомные больные, имеющие отягощенный семейный

анамнез по ННШМТ, не были активно обследованы с целью ранней диагностики данного наследственного заболевания); отсутствие междисциплинарного подхода в диагностике и ведении больных с ННШМТ — 94,0% случаев (пациенты не направлялись на консультацию к медицинскому генетику, нейрогенетику, ортопеду).

Модифицированная методика компьютерной паллестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 имеет статистически значимую большую чувствительность по сравнению с классическим камертоналильным методом на ранней стадии развития заболевания: 85,7% против 64,3% — на нижних конечностях, 35,7% против 14,3% случаев — на верхних конечностях соответственно. Разработанные и внедренные в практическое здравоохранение на уровне амбулаторно-поликлинического звена Красноярского края диагностические алгоритмы и учебно-методические пособия способствовали повышению информированности врачей о методах ранней диагностики ННШМТ (за период настоящего исследования 10,9% пациентов с подозрением на ННШМТ были активно направлены врачами первичного звена здравоохранения на консультацию к нейрогенетику для проведения комплексного обследования и компьютерной паллестезиометрии). Модифицированная методика компьютерной паллестезиометрии при ННШМТ с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1, а также разработанные диагностические алгоритмы и учебно-методические пособия, могут быть рекомендованы для более широкого внедрения на уровне других субъектов Российской Федерации.

Комплексный подход к решению проблемы помощи лицам, страдающим ННШМТ и своевременное проведение лечебно-диагностических и медико-социальных мероприятий могут уменьшить трудовые потери путем снижения уровня инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста с данной нозологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю.Е. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. 496 с.
2. Левин О.С. Наследственные моторно-сенсорные невропатии. В кн.: Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
3. Мальмберг С.А. Нервно-мышечные заболевания. В кн.: Болезни нервной системы. Т. I. Под ред. Н.Н. Яхно., Д.Р. Штульмана. М., 2001; с 627–32.
4. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Наследственные нейропатии. Бюл Сиб Мед 2008;5, Прил III: 88–94.
5. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В., Кантимирова Е.А., Козулина Е.А. Наследственная нейропатия: эпидемиология, классификация, особенности течения. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009;7(4):152–9.
6. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19–29.
7. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Эпидемиология периферической нейропатии в России и за рубежом. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009;7(3):139–42.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник. М.: ГЭОТАР, 2002. 448 с.
9. Глушенко Е.В., Кантимирова Е.А., Козулина Е.А. и др. Междисциплинарный подход к диагностике смешанных форм полинейропатий в ЗАТО Железногорск Красноярского края. Вестник клинической больницы № 51. 2009;3(5):52–5.
10. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002. 591с.
11. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
12. Гехт Б.М., Меркулова Д.М. Практические аспекты клиники и лечения полинейропатий. *Неврол журн* 1997;2:4–9.

13. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Ведение и реабилитация пациентов с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута. Комплексная реабилитация: наука и практика 2010;1:70–79.
14. Benstead T.J., Grant I.A. Progress in clinical neurosciences: Charcot–Marie–Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(3):199–214.
15. Gallardo E., Garcia A., Combarros O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006;129(2):426–37.
16. Redmond A.C., Burns J., Ovrivier R.A. Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot–Marie–Tooth disease. *Neur Disord* 2008; 18(8):619–25.
17. Shnayder N.A., Glushenko E.V., Kantimirova E.A. et al. Sensitivity of computer esthesiometry on distal parts of the upper extremities at patients with hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth. *Med Health Sci J* 2011;9:25–30.
18. Назаренко Л.П., Салюкова О.А. Клинико-генеалогический анализ и области его применения. Томск: Печатная мануфактура, 2004. 56 с.
19. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Алгоритмы диагностики наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута. Красноярск: Альтернатива–С, 2011. 36 с.
20. Barisic N., Mihatov I. Neurophysiology and molecular genetics of Charcot–Marie–Tooth type 1 neuropathy in Croatian children: follow-up study. *Croat Med J* 2000; 41:306–13.
21. Bernard R., De Sandre-Giovannoli A., Delague V. et al. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot–Marie–Tooth neuropathies. *Neuromolec Med* 2006; 8:87–106.
22. Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2F. Атмосфера. Нервн болезни 2005;2:42–6.
23. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Наследственная нейропатия — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний периферической нервной системы. Вестник клинической больницы № 5. 2009; 3(4):15–20.
24. Di Maria E., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1495–8.
25. Mersyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V. et al. A new variant of Charcot–Marie–Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):37–46.
26. Padua L., Shy M.E., Aprile I. et al. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot–Marie–Tooth type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13(1):64–70.
27. Глушенко Е.В. Клинико-генетическая характеристика наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута (на примере Красноярского края). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2011. 24 с.
28. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра). Автореф. дис. ... канд. мед. наук Иркутск, 2006. 24 с.
29. Скупченко В.В., Новикова Н.П. Нервно-мышечные заболевания в Самарской области. *Журн неврол и психиатр* 2001;9:49–53.
30. Федотов В.П., Мерсиянова И.В., Исмаилов Ш. и др. Популяционный молекулярно-генетический анализ наследственных мотосенсорных нейропатий в Воронежской области. *Мед генетика* 2005;6:281.
31. De Jonghe P., Mersivanova I., Nelis E. et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001;49(2):245–9.
32. Evgrafov O.V., Mersyanova I., Irobi J. et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot–Marie–Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36(6):602–6.
33. Zuchner S., Mersyanova I.V., Muglia M. et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36(5):449–51.
34. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Чувствительность компьютерной паллестезиометрии на дистальных отделах верхних конечностей при наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута. *Совр мед технол* 2011; 6: 65–7.
35. Shnayder N.A., Glushenko E.V., Dmitrenko D.V. et al. Method of computer esthesiometry on distal parts of the lower extremities in diagnostics of Charcot–Marie–Tooth disease. *Med Health Sci J* 2010;3:20–4.
36. Pomeran M., Selles R.W., Ginneken B.T. et al. The hypothesis of overwork weakness in Charcot–Marie–Tooth: a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009; 41(1):32–4.
37. Vinci P., Serrao M., Millul A. et al. Quality of life in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *Neurology* 2005; 27(6):922–4.

## Второй образовательный семинар ОНМБ: лекции по нервно-мышечной патологии профессора неврологии ЭНТОНИ АМАТО

*(Гарвардская медицинская школа, Бостон)*

В конце августа 2011 г. по приглашению Общества специалистов по нервно-мышечным болезням Москву посетил один из ведущих специалистов мира в области заболеваний периферической нервной системы и мышечной патологии Энтони Амато, руководитель неврологической клиники, профессор Гарвардской медицинской школы (США).



Целями приезда профессора Гарвардской медицинской школы Энтони Амато были чтение лекций и проведение цикла семинаров по проблемам диагностики и лечения заболеваний периферического нейромоторного аппарата, а также установление контакта со специалистами в этой области в России. Лекции и семинары проводились в течение двух дней на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН.

Мероприятие вызвало огромный интерес у специалистов из разных городов России, работающих в области нервно-мышечной патологии. Профессор Амато с удивлением обратил внимание на то, что основную аудиторию составляли врачи не старше 35 лет, что вселило подлинный энтузиазм в американского гостя, и в результате он существенно расширил первоначальную программу, начиная лекции в 11 часов

утра и заканчивая рабочий день в 8 вечера. Необходимо отметить, что аудитория оставалась заполненной до окончания семинара.

Свое выступление Э. Амато начал с освещения общих вопросов клинической оценки пациента с болезнями периферического нейромоторного аппарата. Были подробно рассмотрены основные моменты показаний к необходимым и достаточным исследованиям для установления диагноза. Особое внимание профессор Амато уделил рассмотрению характера мышечной слабости, важности возраста дебюта болезни и ее течения, причин, позволяющих предположить врожденный или приобретенный тип патологии, а также роли в диагностике сопутствующих симптомов со стороны других органов и систем. Подобный подход позволил охватить самые разные виды патологии, связанной с поражением кортикоспинального тракта, мотонейронов передних рогов спинного мозга, периферических нервов (моторных, сенсорных и автономных волокон), а также с нарушениями нервно-мышечной передачи (пре- и постсинаптических вариантов нарушений) и функций мышц. Особое внимание было обращено на факт возможного проявления наследственной патологии не только в грудном, раннем детском и подростковом возрасте, но и у взрослых и даже пожилых лиц.

Были предоставлены алгоритмы дифференциальной диагностики, а также рассмотрена роль нейрофизиологических методов обследования, которые остаются актуальными и сегодня, несмотря на активное развитие биологических, биохимических и иммунологических методов диагностики. Профессор обратил внимание на диагностическую значимость повышения уровня таких показателей, как антитела к GM1 у пациентов с мультифокальной моторной нейропатией и синдромом Гийена–Барре, и их отсутствие при генерализованных сенсорных нейропатиях; обнаружение анти-MAG-антител при дистальных нейропатиях толстых волокон и анти-Hu-антител при паранеопластических сенсорных ганглионопатиях (дебют с утраты



толстых волокон и сенсорной атаксии). Показана низкая диагностическая значимость и специфичность антисульфатидных антител.

Отдельная лекция была посвящена современным представлениям о генетической природе и патофизиологии наиболее распространенных мышечных дистрофий с рассмотрением состояний с нестандартным фенотипом (наличие миалгий, миоглобинурии, изолированной кардиомиопатии с асимптомным и идиопатическим повышением креатинфосфокиназы). Представлены результаты генетических, эпидемиологических и ДНК-исследований первично-мышечных болезней с оценкой их полиморфизма. Дана оценка роли и места использования таких методов, как вестерн-блоттинг, а также иммуногистохимическое исследование мышечных биоптатов. Рассмотрены попытки лечения наследственных мышечных заболеваний с применением кортикостероидов (преднизолон и дефлазакорт) с целью замедлить прогресс заболевания. Дана оценка рисков развития в этом случае побочных явлений (задержка роста, артериальная гипертензия, катаракта, снижение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, остеопороз).

Освещая проблемы мышечной патологии, профессор Амато большое внимание уделил диагностике и дифференциальной диагностике воспалительных болезней мышц (полимиозит, дерматомиозит), их морфологическим и иммуногистохимическим особенностям, вопросам терапии и общим принципам ведения пациентов. В рамках обсуждения аутоиммунных болезней мышц отдельная лекция была посвящена такой относительно редкой патологии, как миозит с включениями. Важность правильной и своевременной диагностики данного заболевания обусловлена большим числом диагностических ошибок и необоснованного назначения сильнодействующих препаратов, подавляющих иммунную систему человека. Профессор Амато предостерег от увлечения пересмотром и созданием новых классификаций воспалительных болезней мышц, проиллюстрировав выступление выдержками из остроумной статьи под названием «Дра-

коны, единороги и другие мифологические животные» (A.A. Amato, R.C. Griggs. *Neurology* 2003;61;285–90).

В лекции, посвященной лечению периферических нейропатий, на конкретных клинических примерах с оценкой особенностей диагностики, были показаны современные возможности эффективной терапии острых и хронических воспалительных нейропатий, нейропатий на фоне системных ревматологических заболеваний, множественной мультифокальной мононейропатии, мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсорной и моторной нейропатий. Подробно рассмотрены доказательства эффективности внутривенного иммуноглобулина человека, основанные на результатах многочисленных исследований, включая двойное слепое, плацебоконтролируемое; подчеркивалось обязательное соблюдение общепринятой дозировки и режимов внутривенной иммунотерапии, обоснование назначения других иммуносупрессоров (например, циклофосфида, который может удлинять интервал между необходимыми дозами внутривенного иммуноглобулина).

Обсуждены вопросы терапии сенсорных нейропатий тонких волокон, убедительно показана высокая информативность при этой патологии биопсии кожи с исследованием интраэпидермальных нервных волокон кожного нерва. Это сообщение особенно актуально, так как большинство специалистов диагностируют нейропатию тонких волокон на основании анамнеза, клиники и электрофизиологических исследований. Это объясняется тем, что большинству центров в США недоступны специализированные методики тестирования сенсорной системы, еще меньше они доступны в других странах.

В перерывах между лекциями участники семинара имели возможность в непосредственной обстановке пообщаться с профессором, который реагировал на такую инициативу с большим интересом. Лекции профессора Амато отличались богатством иллюстративного клинического, морфологического и нейрофизиологического материала. С любезного разрешения автора эти лекции были предоставлены участникам семинара.

По окончании лекций профессор Амато принял участие в клинических разборах. Пациенты были представлены Л.В. Брылевым, к.м.н., научным сотрудником Научного центра неврологии РАМН, и О.В. Гильвановой, сотрудником Московского миастенического центра. Особый интерес у аудитории вызвала представленная председателем Общества специалистов по нервно-мышечным болезням профессором С.С. Никитиным пациентка с истерией, которая в течение нескольких лет проходила лечение у отечественных и зарубежных специалистов по поводу мышечной патологии.

На прощание профессор Амато поблагодарил собравшихся за проявленный интерес к его лекциям и пожелал всем профессиональных успехов.

*Материал подготовила Мария Ковальчук*

## 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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.**



Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» ([www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)) совместно с Издательским домом «АБВ-пресс» ([www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)) готовит к выпуску в ноябре 2012 г. книгу А.Р. Артеменко и А.Л. Куренкова «Хроническая мигрень».

Планируемый тираж – 2000 экземпляров. Книга будет активно распространяться на медицинских профильных мероприятиях, через специализированные и интернет-магазины, а также по предварительной подписке с адресной доставкой.

Монография посвящена хронической мигрени, которая официально была впервые выделена как отдельная форма головной боли только в 2004 г. и отнесена к осложнениям мигрени.

В общей популяции на долю пациентов с хронической мигренью приходится до 3 %, при этом наибольшая распространенность заболевания отмечается среди лиц молодого трудоспособного возраста.

В специализированных клиниках и центрах головной боли у нас в стране и за рубежом пациенты с хроническими ежедневными головными болями составляют до 80 % всех обращений, среди них на долю хронической мигрени приходится до 78 %.

В книге обсуждаются вопросы клиники, диагностики и дифференциального диагноза хронической мигрени. При определении риска развития хронической мигрени анализируется роль депрессии, тревоги, злоупотребления лекарственными препаратами для купирования приступов головной боли, дисфункции перикраниальных мышц и другие факторы. Отдельно обсуждаются патогенетические механизмы хронической мигрени, среди которых дисфункция антиноцицептивных систем ЦНС, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация.

В монографии приведены самые современные данные литературы и 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 немедикаментозные методы лечения, а также сделан акцент на терапии коморбидных нарушений.

Книга имеет практическую направленность и предназначена для врачей разных специальностей: неврологов, психиатров, психотерапевтов, терапевтов, врачей общей практики и всех интересующихся проблемами хронической боли в целом и головной боли в частности.

**Члены Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» смогут приобрести книгу по специальной сниженной цене.**

# Нейро-Аудио

прибор для проведения объективной аудиометрии у взрослых и детей с первых дней жизни



- Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы мозга (КСВП/ABR) (воздушная и костная проводимость)
- Слуховые стационарные потенциалы мозга (ССП/ASSR) с одновременной стимуляцией на четырех частотах для каждого уха (multi-ASSR)
- Средне- и длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы мозга (ССВП и ДСВП/АЕР: MLR, LLR)
- Задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ/ТЕОАЭ)
- Отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПИОАЭ/ДРОАЭ)
- Спонтанная отоакустическая эмиссия (СОАЭ/СОАЭ)
- Тональная аудиометрия (ТА/РТА) (воздушная и костная проводимость)
- Электрокохлеография (ЭКоХГ/ЕСоhG)
- Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы мозга (ВМВП/ВЕМР)
- Когнитивные вызванные потенциалы мозга (Рзоо, ММN)
- Индикация импеданса на передней панели прибора



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

## Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы мозга (ВМВП/ВЕМР)

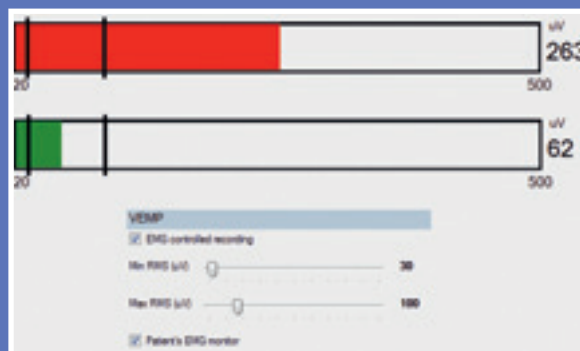
ВМВП — это усредненный мышечный ответ, возникающий в результате воздействия громкого стимула на **вестибулярный аппарат** человека. Ответ может быть получен с использованием акустического стимула высокой интенсивности: щелчка или низкочастотной тональной посылки. Электроды для записи ответа обычно располагают на грудино-ключично-сосцевидной мышце шеи (сVEMP — cervical VEMP) или под глазами (оVEMP — ocular VEMP).

Программа «Нейро-Аудио.NET» позволяет записывать оба варианта ВМВП: **сVEMP** и **оVEMP**. В совокупности они **применяются для наиболее точного определения локализации нарушений вестибулярного аппарата.**

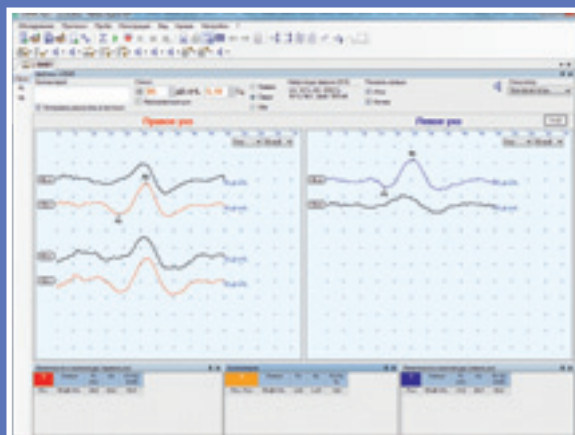
Во время записи сVEMP поддерживается **биологическая обратная связь с пациентом**. На втором мониторе (для пациента) и в окне регистрации (для контроля врача) в реальном времени отображается уровень напряжения мышцы шеи. В настройках задается диапазон допустимых значений. При записи все кривые, не попадающие в диапазон, отбрасываются, а остальные учитываются в итоговом усредненном ответе.

Таким образом, **существенно повышается точность измерений**, потому что автоматически обеспечивается одинаковый уровень напряжения мышц шеи для обеих сторон стимуляции.

Программа автоматически рассчитывает коэффициент VEMP ratio (асимметрия амплитуд пиков между правой и левой сторонами стимуляции), который используется для постановки диагноза.



Индикация уровня напряжения мышцы шеи



сVEMP

# 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**: депротенинизированный гемодериват крови теллят.

**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](http://www.actovegin.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)