

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Блок проведения как нейрофизиологический параметр при исследовании периферических нервов

Применение иммуноглобулинов в неврологической практике

Вариабельность параметров F-волны у пациентов в разных периодах позвоночно-спинномозговой травмы

Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития, обусловленного мутациями в гене *NALCN*

NEURO
MUSCULAR

ТОМ 9

2 0 1 9

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1
ТОМ 9
'19

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор Т.В. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
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: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2019. Том 9. № 1. 1–92.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наумова Евгения Сергеевна, к.м.н., невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог, секретарь Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лалин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберea Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

1 Vol. 9
'19

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor **L.M. Boriskina**
Boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **T.V. Pomiluyko**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Nervno-Myshechnye Bolezni". The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

The editorial board is not responsible for advertising content.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2019. Volume 9. No 1. 1–92.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Naumova Evgenia S., MD, PhD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous Sys, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist, Secretary of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>С. С. Никитин, А. Ф. Муртазина, Д. С. Дружинин</i>	
Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы	12
<i>Д. С. Дружинин, Е. С. Наумова, С. С. Никитин, Н. Н. Спирин</i>	
Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы	24
<i>С. С. Никитин, Л. М. Борискина</i>	
Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы	32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В. В. Дульнев, Т. А. Слюсарь</i>	
Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом	52
<i>Д. С. Каньшина, А. Н. Кузнецов, С. Г. Николаев, О. И. Виноградов, Д. В. Яковлева</i>	
Вариабельность представленности и латентности F-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы	61
<i>Е. С. Ильина, В. А. Шалыгин, Д. В. Иващенко, М. И. Савельева, И. И. Сеницина, Е. П. Семенова, С. В. Горбатенкова, С. Н. Пузин, О. Т. Богова, Д. А. Сычев</i>	
Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств	67

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>В. Б. Войтенков, В. Н. Команцев, Е. В. Екушева, Н. В. Скрипченко, Н. В. Марченко</i>	
Синдром Парри—Ромберга: клинический случай	75
<i>А. О. Боровиков, И. В. Шаркова, О. П. Рыжкова, А. Л. Чухрова, О. А. Шагина, Т. В. Маркова, Е. Л. Дадали</i>	
Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM:616 266), обусловленного мутациями в гене NALCN	83

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	92
---	-----------

Contents

LECTURES AND REVIEWS

S.S. Nikitin, A.F. Murtazina, D.S. Druzhinin

**Conduction block as an electrophysiological phenomenon:
a review of the literature. 12**

D.S. Druzhinin, E.S. Naumova, S.S. Nikitin, N.N. Spirin

The phenomenon of focal peripheral nerve constriction: review of the literature 24

S.S. Nikitin, L.M. Boriskina

Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature 32

ORIGINAL REPORTS

V.V. Dulnev, T.A. Slyusar'

**Characteristics of short-latency auditory evoked potentials
in children with cerebral palsy 52**

D.S. Kan'shina, A.N. Kuznetsov, S.G. Nikolaev, O.I. Vinogradov, D.V. Yakovleva

**The variability of representation and latency of the F-wave
in patients at different periods of spinal cord injury 61**

*E.S. Ilina, V.A. Shalygin, D.V. Ivashchenko, M.I. Savelieva, I.I. Sinitsina,
E.P. Semenova, S.V. Gorbatenkova, S.N. Puzin, O.T. Bogova, D.A. Sychev*

**Falls in elderly patients with comorbidity, which were prescribed
combined application of psychotropic and cardiovascular medicines 67**

CLINICAL CASE

V.B. Voitenkov, V.N. Komantsev, E.V. Ekusheva, N.V. Skripchenko, N.V. Marchenko

Clinical case of Parry–Romberg syndrome 75

*A.O. Borovikov, I.V. Sharkova, O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova,
O.A. Schagina, T.V. Markova, E.L. Dadali*

**Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures
of the limbs and face, hypothyroidism and developmental delay (OMIM: 616266),
caused by mutations in the *NALCN* gene. 83**

INFORMATION FOR AUTHORS. 92

Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы

С.С. Никитин¹, А.Ф. Муртазина^{1,2}, Д.С. Дружинин³

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Айсылу Фанзировна Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Блок проведения — электрофизиологический феномен снижения амплитуды или площади моторного ответа при стимуляции в проксимальной точке относительно дистального ответа. Сегодня продолжается обсуждение значения блока проведения в диагностике демиелинизирующих и аксональных нейропатий, а также критериев диагностики состояний, при которых регистрируется этот феномен.

Цель обзора литературы — осветить тему блока проведения по нерву как электрофизиологического феномена в свете клинических проявлений, для определения его роли в диагностике ряда болезней периферических нервов.

В литературе нет единого мнения, какие параметры моторного ответа следует использовать в качестве критериев частичного блока проведения. Разнообразие патогенетических форм, при которых можно обнаружить блок проведения, не позволяет рассматривать этот феномен как признак исключительно демиелинизирующего поражения нервов. Общие и частные патофизиологические механизмы формирования блока проведения при разных нейропатиях необходимо изучать отдельно в рамках каждой нозологической формы.

Нозологическая неспецифичность блока проведения не позволяет судить о диагнозе, тем не менее в совокупности с клиническими и анамнестическими данными обнаружение блока проведения может быть основным аргументом в диагностике ряда болезней периферических нервов.

Ключевые слова: блок проведения, электромиография, темпоральная дисперсия, демиелинизирующая нейропатия, аксональная нейропатия, компрессионная нейропатия, синдром Гийена—Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия

Для цитирования: Никитин С.С., Муртазина А.Ф., Дружинин Д.С. Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):12–23.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-12-23

Conduction block as an electrophysiological phenomenon: a review of the literature

S.S. Nikitin¹, A.F. Murtazina^{1,2}, D.S. Druzhinin³

¹Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

³Yaroslavl’ State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revoliutsionnaya St., Yaroslavl’ 150000, Russia

Evaluation and interpretation of electrophysiological phenomena often plays an important role in the diagnosis of neuromuscular diseases. Motor nerve conduction block is a reduction of either amplitude or area of the compound motor action potential elicited by proximal to distal motor nerve stimulation. Today, the value of conduction block in the diagnosis of demyelinating and axonal neuropathies, as well as the diagnostic criteria for these disorders, are still under discussion.

Objective of the review of the literature is to highlight the value of conduction block as an electrophysiological phenomenon in the light of clinical manifestations.

There is no consensus in the literature which motor response parameters should be used as partial conduction block criteria. The diversity of pathogenic forms in which conduction block can be registered does not allow to consider the phenomenon as a sign of only demyelinating lesions, and the term conduction block should be considered as a pure electrophysiological phenomenon. Different pathophysiological mechanisms of conduction block formation should be studied separately within each nosology.

Conduction block detection does not allow to specify a particular diagnosis, however, in conjunction with clinical and anamnestic data, it may be the main argument in the diagnosis of a number of peripheral nerves diseases.

Key words: conduction block, nerve conduction study, temporal dispersion, demyelinating neuropathy, axonal neuropathy, compression neuropathy, Guillain–Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy

For citation: Nikitin S.S., Murtazina A.F., Druzhinin D.S. Conduction block of excitation along the peripheral nerve as an electrophysiological phenomenon: a review of the literature. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):12–23.

Введение

Оценка и интерпретация электрофизиологических феноменов часто играет важную роль в диагностике нервно-мышечных болезней. Блок проведения (БП) — электрофизиологический феномен снижения амплитуды моторного ответа при стимуляции в проксимальной точке относительно дистального ответа — описан еще в первой половине XX в. как признак компрессионной нейропатии [1]. Сегодня БП включен в электрофизиологические критерии диагностики таких состояний, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) [2], острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), мультифокальная моторная нейропатия (ММН) [3]. Однако эти критерии не всегда удовлетворяют клиницистов, и значение БП в диагностике демиелинизирующих и аксональных нейропатий продолжает обсуждаться. Например, предложены разные критерии диагностики демиелинизирующей и аксональной форм синдрома Гийена–Барре (СГБ) [4, 5], но в связи с наличием обратимых БП на ранних сроках острой моторной аксональной нейропатии (ОМАН) не всегда возможна дифференциальная диагностика ОМАН и ОВДП [6]. Несколько вариантов критериев диагностики предложены и для ММН, из которых чаще всего используются критерии Европейской федерации неврологических обществ/обществ периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) и критерии Американской ассоциации электродиагностической медицины (American Association of Electrodiagnostic Medicine, AAEM) [3, 7, 8]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность предложенных критериев, в ряде случаев для постановки диагноза ММН специалисты вынуждены опираться исключительно на клинические признаки, что связано с ограничениями метода электромиографии (ЭМГ) и особенностями течения болезни [9, 10]. Так, при длительном заболевании вследствие развития атрофии мышц дистальный моторный ответ значительно снижен, что не позволяет получить достоверный БП по критериям AAEM и EFNS/PNS. Тем не менее, опираясь на клинические данные, даже в случаях наличия лишь возможного БП получены положительные результаты лечения введением внутривенных иммуноглобулинов [9]. Также выявление БП ограничивается в случае нарушения проведения по нерву в его проксимальном участке — выше точки Эрба, так как непосредственная стимуляция нервов

на участке от корешков до сплетения не представляется возможной [10].

До сих пор вызывает споры возможность и роль вовлечения стержня аксона в формирование БП. Ряд специалистов, опираясь на первые работы по изучению проведения на моделях компрессии нерва [1], считают БП признаком исключительно демиелинизации нерва [11–14]. Эти же авторы, рассматривая поражение осевого стержня в период до развития валлеровской дегенерации, вводят понятие «псевдоблока» проведения, так как механизм развития БП в этом случае не связан с демиелинизацией нерва [11, 12].

Сторонники другой точки зрения не считают БП признаком исключительно демиелинизации, аргументируя это тем, что даже при преимущественно демиелинизирующем поражении нерва могут быть вовлечены осевые стержни отдельных волокон [15].

Кроме того, исследования последних лет показали, что на молекулярном уровне при длительной компрессии нерва страдают паранодальные и юкстапаранодальные области, а миелин интернодальных областей остается неизменным [16]. Паранодальные изменения также обнаруживаются при ряде аутоиммунных нейропатий. Тем не менее независимо от морфологического субстрата как при миелинопатиях, так и при аксоно- и нодопатиях БП с позиции электрофизиологии не отличается [17].

Патофизиологические механизмы блока проведения при разных нозологиях

В миелинизированных нервных волокнах выделяют несколько гистологических областей: нодальную (перехват Ранвье), паранодальную, юкстапаранодальную и интернодальную. В нодальной области аксолема контактирует с внеклеточной жидкостью, в паранодальной — миелиновые «выросты» подходят к аксону, образуя так называемые паранодальные аксо-глиальные соединения, а интернодальные области аксонов покрыты компактным миелином. Аксолема имеет высокоупорядоченную молекулярную структуру, перечисленные выше области отличаются видами присутствующих в них ионных каналов и плотностью их распределения [18]. Перехваты Ранвье содержат много вольтажзависимых натриевых и медленных калиевых каналов. Юкстапаранодальные области богаты вольтажзависимыми быстрыми калиевыми каналами, которые отделены от натриевых каналов паранодальных участков белковыми соединениями (нейрофасцина 155 с контактином, Caspr и др.). При отсутствии подобных

«перегородок», как показано у мышей, каналы меняют свое расположение, что приводит к снижению проводимости по нерву [19]. По сравнению с паранодальной в интернодальной области плотность каналов в несколько раз меньше, причем представленность натриевых каналов больше, чем калиевых.

При обсуждении механизмов БП необходимо вспомнить физиологию распространения импульса по миелинизированному волокну. В покое мембрана аксона заряжена отрицательно (-70 мВ). При увеличении потенциала до -55 мВ срабатывает закон «все или ничего», открываются быстрые вольтажзависимые натриевые каналы в перехватах Ранвье, поток ионов натрия устремляется в аксон, и генерируется потенциал действия. Высокая плотность быстрых натриевых каналов в нодальной области и изоляция интернодальных областей миелином обеспечивают высокую скорость распространения возбуждения по волокну.

В зависимости от того, в какой из вышеперечисленных областей происходит «поломка», механизм нарушения проведения будет разным. При сегментарной демиелинизации, когда страдают и паранодальные, и интернодальные области, в связи с током ионов через неизолированную аксолемму в нижерасположенном перехвате Ранвье деполяризация не наступает, так как потенциал мембраны не достигает уровня, необходимого для запуска принципа «все или ничего». Наличие в 1 участке нерва нескольких волокон с нарушением проведения создаются условия для появления БП. Такой механизм БП характерен для типичных форм ХВДП. Сегодня известно, что ключевую роль в поражении миелина при ХВДП играют механизмы клеточного и гуморального иммунитета. Однако при некоторых формах ХВДП обнаружены антитела к структурам нодальных и паранодальных участков [20, 21], что обуславливает иной механизм формирования БП.

При демиелинизации паранодальной области время, необходимое для деполяризации мембраны на участке с нарушенными изоляционными свойствами аксолеммы, увеличивается. В случае выраженного повреждения паранодальной области потенциал действия не генерируется. Вероятность формирования БП повышается в случае распространения поражения на юстапаранодальную область, когда активируются быстрые вольтажзависимые калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации мембраны еще до достижения порога генерации потенциала действия [22, 23].

При компрессионных нейропатиях также страдает высокоупорядоченная структура паранодальной и юстапаранодальной областей. Повреждаются аксо-глиальные соединения в юстапаранодальной области, в связи с чем быстрые калиевые каналы перемещаются к перехватам Ранвье [16]. При этом миелиновая оболочка и белковые соединения интернодальных участков остаются интактными. Похожие изменения описаны у пациентов с острой компрессией нервов

и у пациентов с хронической в доклинической стадии [24]. В этих случаях макроструктура нервов может оставаться нормальной, но при электронной микроскопии уже выявляется «смещение» перехватов Ранвье. Острая демиелинизация характеризуется расщеплением нодальных областей с формированием «полуперехватов» и появлением быстрых калиевых каналов [25].

Как поражение аксо-глиальных соединений, так и потеря функциональной состоятельности натриевых каналов объясняют обнаружение БП при поражениях осевого стержня при отсутствии без признаков демиелинизации. Предполагается, что транзиторные БП в острой фазе ОМАН обусловлены комплементопосредованной дестабилизацией кластеров натриевых каналов в перехватах Ранвье [26].

В 2015 г., кроме аксональных и демиелинизирующих нейропатий, предложено выделять отдельную группу нодопатий [17]. Патогенез нодопатий может отличаться в зависимости от типа вовлеченных в процесс ионных каналов, но всегда приводит к утрате возбудимости мембраны аксона — в нодальной области мембрана становится невозбудимой. Для таких нейропатий характерны транзиторные БП с последующим развитием аксональной дегенерации [17]. Типичным примером нодопатий считаются ОМАН, а также ММН.

При ММН предполагается несколько вариантов патогенеза болезни. Так, у пациентов с ММН обнаруживаются антитела к разным структурам перехвата Ранвье и паранодальных областей (антитела анти-GM1, к нейрофасцину, глиомедину). Кроме того, БП при ММН могут быть обусловлены гиперполяризацией аксона, возможно, вследствие блока работы натрий-калиевого насоса [27].

В патогенезе нейропатии с подверженностью к параличам от сдавления также рассматривается гиперполяризация аксонов, а не демиелинизация, как это считалось раньше [28]. Фундаментальные работы показывают интактность миелиновой оболочки, молекулярной «архитектуры» аксона и аксо-глиальных соединений в области выявления БП. Возможно, определенную роль в формировании БП или предрасположенности к нему играет уменьшение диаметра осевого стержня в области компрессии нервного волокна [29]. Остается неясным, каким образом первичная гиперполяризация аксона при нейропатии с подверженностью к параличам от сдавления связана с подверженностью к компрессии и формированием БП [28, 30].

Таким образом, к формированию БП приводит не только процесс демиелинизации, как считалось ранее, но также нарушение аксо-глиального взаимодействия, инактивация ионных каналов в перехватах Ранвье, изменение возбудимости аксолеммы. Сложность обсуждаемой темы связана с тем, что с позиции электрофизиологии эти механизмы анализировать и дифференцировать невозможно (рис. 1).

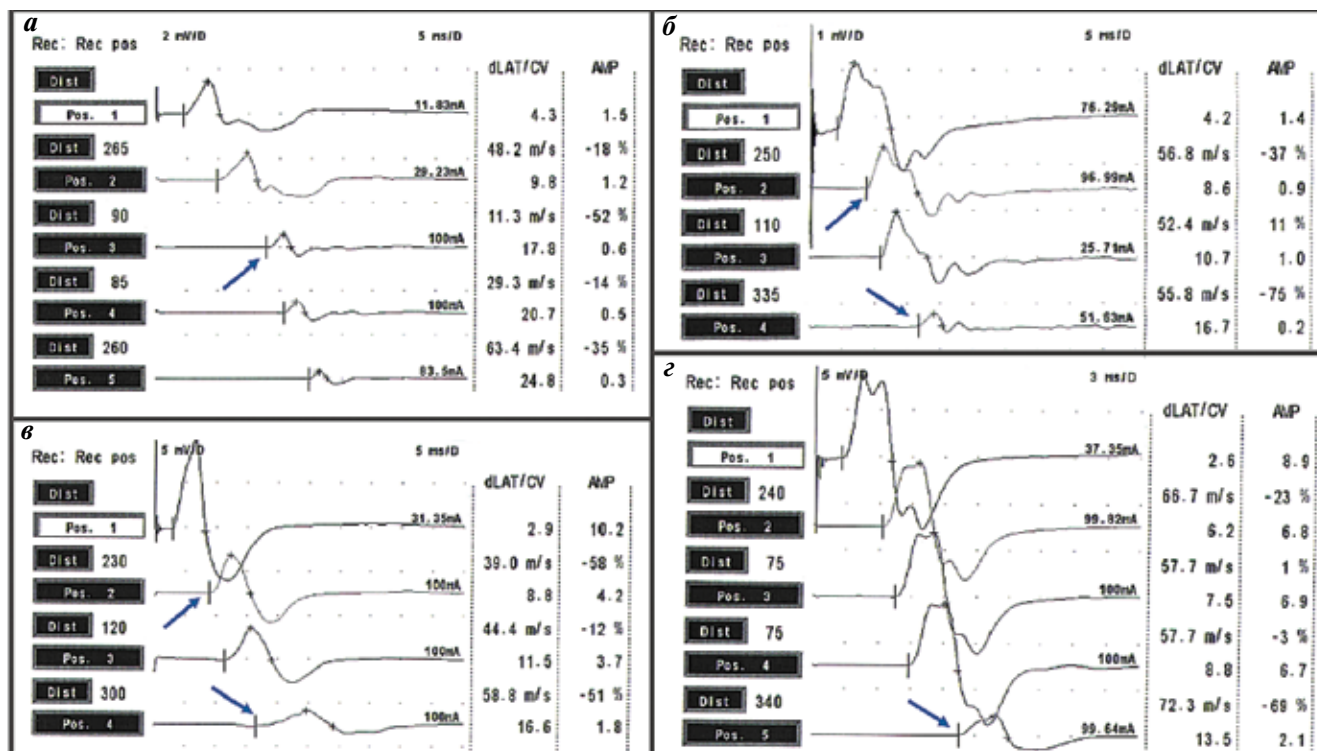


Рис. 1. Отсутствие специфичности блоков проведения (стрелки) при разных нозологических формах на примере исследования локтевого нерва: а – компрессионная нейропатия на уровне кубитального канала; б – острая моторная аксональная нейропатия; в – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; г – мультифокальная моторная нейропатия

Fig. 1. The examples of lack of specificity of conduction blocks of the ulnar nerve pathology: at the level of the cubital canal; б – acute motor axonal neuropathy; в – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; г – multifocal motor neuropathy

Параметры и критерии блока проведения

В электрофизиологии под БП понимают нарушение проведения импульса по какому-либо участку нерва, что при стимуляционной ЭМГ проявляется снижением амплитуды и/или площади проксимального ответа относительно дистального. Выделяют полный и частичный БП. Полный БП, в отличие от частичного, характеризуется отсутствием проксимального ответа при наличии дистального.

В литературе нет единого мнения, какие параметры моторного ответа (М-ответа) следует использовать в качестве критериев частичного БП [31, 32]. Основными параметрами М-ответа являются амплитуда, площадь и длительность. Обычно М-ответ двухфазный, состоит из негативного (выше изолинии) и позитивного (ниже изолинии) пиков. Общепринято оценивать параметры лишь негативной фазы кривой (рис. 2). Основным показателем уменьшения проксимального ответа относительно дистального является амплитуда негативного пика М-ответа. Кроме БП, причиной снижения амплитуды проксимального ответа может быть и темпоральная дисперсия (ТД). ТД возникает при неравномерной диффузной демиелинизации нерва, когда скорость распространения возбуждения (СРВ) по разным волокнам отличается, что приводит

к изменению формы М-ответа и его длительности. Дисперсия М-ответа приводит к снижению его амплитуды, но его площадь, как правило, меняется в меньшей степени. В связи с этим для констатации наличия БП предложено учитывать площадь М-ответа, которая, как показано, обладает большей чувствительностью (71 %) по сравнению с амплитудой (60 %) [32]. В связи с отсутствием статистически значимых отличий по этим параметрам и для большей надежности выводов авторы предлагают использовать оба параметра одновременно.

Наличие БП в случаях присутствия выраженной ТД требует особого внимания и обсуждения механизмов формирования каждого из наблюдаемых нейрофизиологических феноменов. Показано, что значительная ТД приводит к выраженному снижению не только амплитуды, но и площади М-ответа при отсутствии БП за счет так называемого феномена «погашения фаз» (*phase cancellation*) [33]. Это явление подразумевает взаимное нивелирование одновременно возникающих позитивного и негативного пиков кривой вследствие изменения СРВ по быстропроводящим волокнам нерва. Поэтому при наличии ТД предложено говорить о БП только в тех случаях, когда, кроме снижения амплитуды, имеется уменьшение площади М-ответа больше чем на 50 %.

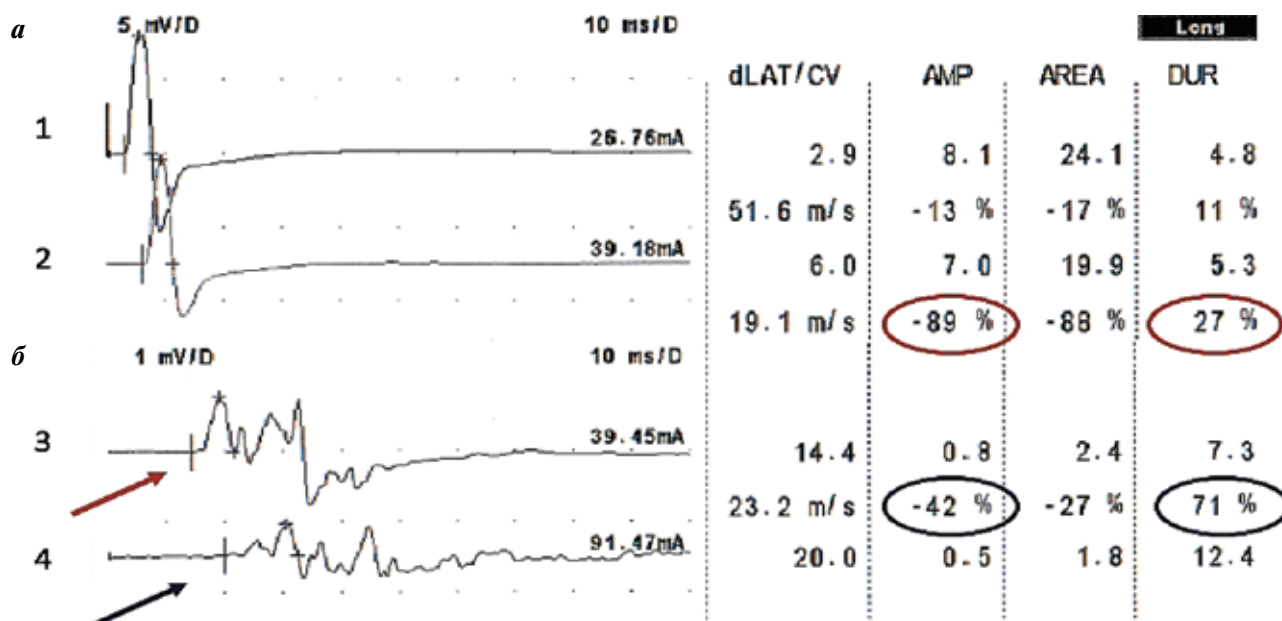


Рис. 2. Электронейромиография п. medianus пациента с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: а – (1) и (2) – нормальные параметры М-ответов и скорость распространения возбуждения на дистальном отрезке нерва; (3) – темпоральная дисперсия и увеличение длительности М-ответа; достоверный блок проведения по критериям Американской ассоциации электродиагностической медицины со снижением амплитуды на 89 % (красная стрелка); (4) – темпоральная дисперсия М-ответа; несмотря на снижение амплитуды на 42 %, блока проведения нет (синяя стрелка), т. к. длительность ответа увеличена на >60 %; б – то же исследование, трасы (1) и (2) представлены на экране с чувствительностью 5 мВ/дел, трасы (3) и (4) – на экране с чувствительностью 1 мВ/дел

Fig. 2. Nerve conduction study of n. medianus of a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: а – (1) and (2) – normal parameters of M-wave and conduction velocities in the distal segment of the nerve; (3) – temporal dispersion and an increase in the duration of the M-wave; reliable block of conduct according to the criteria of the American Association of Electrodiagnostic Medicine with a decrease in amplitude by 89 % (red arrow); (4) – temporal dispersion of the M-wave; despite the 42 % decrease in amplitude, there is no conduction block (blue arrow), because the duration of compound muscle action potentials increased by >60 %; б – the same study, lines (1) and (2) are presented on a screen with a sensitivity of 5 mV/div, lines (3) and (4) are on a screen with a sensitivity of 1 mV/div

Незначительное снижение амплитуды (на 15–20 %) и уменьшение площади (на 10 %) проксимального ответа за счет феномена «погашения фаз» встречается и при отсутствии патологии [34]. Чем больше расстояние между дистальной и проксимальной точками стимуляции нерва, тем больше будет разница между анализируемыми показателями.

Длительность М-ответа наряду с амплитудой и площадью является одним из критериев БП. Как и для остальных параметров, оценивается длительность либо только негативной фазы, либо всего ответа. Например, в электрофизиологических критериях ХВДП длительность М-ответа, как дифференцирующий параметр БП от ТД, измеряется от начала первого негативного пика до точки возвращения к изолинии последнего негативного пика [2].

В 1999 г. ААЕМ разработаны критерии частично-го БП [35]. Авторы вводят понятия достоверного, и вероятного БП, а также определяют параметры БП для разных нервов. Согласно предлагаемым критериям, достоверный БП невозможен при стимуляции лучевого нерва на всех участках и срединного и локтевого нервов при стимуляции в точке Эрба. Это обусловлено методическими ограничениями и анатомическими особенностями расположения перечисленных нервов.

Важно отметить, что в случае патологии для констатации БП амплитуда дистального ответа должна быть не меньше 20 % от нижней границы нормы. При увеличении длительности проксимального ответа больше чем на 60 % некорректно говорить о БП, так как в этом случае изменения будут связаны с наличием выраженной ТД. Все параметры, в том числе длительность М-ответа, оцениваются только для первой негативной фазы М-волны [35].

В литературе можно встретить понятие БП по сенсорным волокнам. Это спорный вопрос, так как в норме проксимальные сенсорные ответы снижены относительно дистальных в связи с небольшим числом быстропроводящих волокон в чувствительных нервах [36].

Особое внимание следует уделить методологическим ошибкам, приводящим к регистрации ложного БП. Среди причин – нераспознанные аномалии иннервации в виде межневральных анастомозов и недостаточная сила стимула при исследовании нервов в проксимальных точках. Существует несколько анастомозов между срединным и локтевым нервами, самым распространенным среди которых является анастомоз Мартина–Грубера, при котором отмечается снижение амплитуды М-ответа со 2-й и 3-й точек

стимуляции локтевого нерва [37]. Заподозрить такой вариант иннервации можно при стимуляции срединного нерва на уровне локтевого сгиба с регистрацией ответа с мышц кисти, иннервируемых локтевым нервом.

Физические факторы, влияющие на параметры блока проведения

Температура. При демиелинизирующей нейропатии с типичными изменениями по данным ЭМГ соблюдение температурного режима особенно важно [38]. Понижение температуры исследуемой конечности и, соответственно, тканей, окружающих нерв, приводит к снижению СРВ по нервным волокнам на всем протяжении. ЭМГ-исследование выявляет увеличение ТД и уменьшение БП [39]. Это объясняется влиянием температуры на быстрые натриевые каналы аксона. Деполяризация нормального миелинизированного нервного волокна обусловлена током ионов натрия внутрь аксона и ограничивается длительностью открытого состояния вольтажзависимых натриевых каналов. Снижение температуры увеличивает время закрытия этих каналов, что замедляет процесс деполяризации, а потенциал мембраны аксона долго не восстанавливается [40].

Слишком высокая температура также приводит к нарушению проведения по нерву. При повышении температуры $>37^{\circ}\text{C}$ период времени открытого состояния натриевых каналов становится меньше [39]. Показано, что оптимальная температура нервов для адекватной оценки проведения — 37°C . При этом температура кожи не может быть маркером температуры нерва, поэтому при оценке проведения по нерву необходимо соблюдение методики согревания конечности перед проведением исследования — при помощи ванны, согревающих манжет или инфракрасной лампы с фиксированной температурой 37°C в среднем в течение 30 мин [38].

При подозрении на демиелинизирующее поражение нервов или состояния, характеризующиеся наличием БП, рекомендовано проводить исследование после предварительного согревания конечности должным образом [23]. Измеряемая температура кожи должна быть $>32^{\circ}\text{C}$ [38].

Мышечное напряжение. Постоянный нисходящий поток импульсов по нерву при произвольном длительном напряжении мышцы в норме приводит к гиперполяризации мембраны аксона [41]. В норме поддержание сокращения в течение 30–60 с практически не отражается на мышечной силе и параметрах М-ответа, а в условиях демиелинизации приводит к возникновению или усугублению БП [42]. В литературе данное явление получило название «активность-зависимый БП» (*activity-dependent conduction block*). Обсуждается роль активность-зависимого БП в развитии повышенной мышечной утомляемости

у пациентов с ХВДП и ММН [41, 43, 44]. Отсутствие единой точки зрения на роль данного феномена связано с наличием противоположных данных: при длительном мышечном напряжении увеличивается ТД, что тоже приводит к снижению проксимального ответа [43].

Значение блока проведения при разных нозологиях

Блок проведения входит в электродиагностические критерии диагностики ХВДП, ОВДП и ММН, причем параметры БП при этих состояниях отличаются. Продолжается обсуждение возможности развития БП при аксональных формах СГБ [45–47] и болезни мотонейрона [48].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. EFNS/PNS в 2010 г. опубликовала руководство по ведению пациентов с ХВДП, в котором предложены клинические и электрофизиологические критерии диагностики заболевания [2]. В 2016 г. составлены российские алгоритмы диагностики ХВДП [49]. При подозрении на ХВДП проведение ЭМГ является обязательным.

По рекомендации EFNS/PNS электрофизиологические критерии ХВДП разделены на достоверные, вероятные и возможные.

Достоверные критерии включают наличие частичного БП в виде снижения амплитуды проксимального М-ответа относительно дистального на 50 % (при амплитуде дистального М-ответа, равной как минимум 20 % от нижней границы нормы) в 2 нервах, или в 1 нерве и наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации хотя бы в 1 другом нерве.

К вероятным критериям относится частичный БП со снижением амплитуды на 30–49 %.

В отличие от ААЕМ в критериях EFNS/PNS 2010 не учитывается дисперсия М-ответа при рассмотрении БП [2].

В литературе особое внимание уделяется ошибочной диагностике ХВДП из-за неверной интерпретации электрофизиологических данных [50, 51]. Чаще всего рассматриваются следующие ошибки: 1) значительное аксональное поражение длинных нервов с умеренным снижением СРВ, принимаемое за демиелинизацию; 2) предпочтительный выбор глубокого малоберцового нерва для диагностики полиневрального поражения, в то время как некоторые особенности (в частности, наличие добавочного малоберцового нерва или анатомический вариант расположения короткого разгибателя мышц стопы) могут привести к получению ложноположительных результатов ЭМГ; 3) БП или локальное замедление проведения в типичных местах компрессии нервов, интерпретируемых как признаки демиелинизирующей полинейропатии; 4) незначительное снижение СРВ и выявление БП при болезни мотонейрона. Для бокового амиотрофического склероза не характерно наличие БП, более того, обнаружение БП ставит диагноз под сомнение [52]. Тем не менее

некоторые публикации могут удивить клиницистов: дебют болезни мотонейрона иногда маскируется под ХВДП не только по клиническим, но и по электрофизиологическим признакам [48, 53, 54], причем в этих работах речь идет не о сочетании 2 болезней, а об особенностях течения БМ.

Мультифокальная моторная нейропатия. Сегодня известно, что ММН — это нейропатия, обусловленная поражением нодальной области нервов, что, вероятно, объясняет наличие персистирующих БП, ТД и аксональной дегенерации [17, 55]. Ранее велись споры о природе ММН — демиелинизирующая или аксональная, а в 2015 г. предложено отнести ее к нодопатиям [17].

Блок проведения — важный критерий диагностики ММН, но он может сочетаться с ТД в одном и том же нерве, поэтому также было введено понятие достоверного и вероятного БП при ММН (рис. 3).

В 2003 г. ААЕМ предложила критерии ММН [3], на основании которых диагноз считается достоверным при обнаружении такового БП (согласно ААЕМ классификации) в 2 и более нервах в местах, нетипичных для компрессии, вероятным — при обнаружении достоверного БП в 1 нерве или вероятного БП — в 2 и более нервах. Местами, нетипичными для компрессии нервов, считаются участки нервов за пределами анатомических туннелей. К примеру, для срединного нерва такими участками могут быть середина предплечья и плеча.

Критерии ММН, предложенные EFNS/PNS в 2006 г. и пересмотренные в 2010 г., отличаются от предыдущих тем, что электрофизиологические признаки, как и для случаев ХВДП, рассматриваются отдельно [2] (см. таблицу). Достоверным БП считается снижение амплитуды на 50 % в ответ на стимуляцию на любом участке срединного, локтевого или малоберцового нерва вне типичных мест компрессии, при условии увеличения длительности ответа не больше чем на 30 % и значении амплитуды дистального ответа не меньше 1 мВ. Критерии вероятного БП, предложенные EFNS/PNS и ААЕМ, не отличаются [7, 35].

Синдром Гийена–Барре. СГБ объединяет ряд острых состояний, в основе которых лежит аутоиммунное поражение периферической нервной системы. Самые частые формы СГБ — ОВДП, ОМАН и ОМСАН, которые невозможно дифференцировать только на основании клинических признаков, в связи с чем особую роль при этом играет ЭМГ [6]. С 1985 по 1998 гг. разными авторами разрабатывались электродиагностические критерии ОВДП [6]. Наряду с выраженным снижением СРВ, увеличением терминальной латентности М-ответа и наличием ТД в критерии диагностики включили БП, параметры которого сильно отличаются у разных авторов. К чаще всего используемым критериям БП относят снижение амплитуды проксимального ответа на 50 % и больше при амплитуде дистального ответа не меньше 20 % от нижней границы нормы [4].

В электрофизиологические критерии диагностики ОМАН обнаружение БП не входит. Однако в 1998 г. был введен термин «обратимое нарушение проведения» (reversible conduction failure), обозначающий наличие быстро обратимых БП и других электрофизиологических признаков нарушения проведения без формирования ТД при ОМАН [45, 46]. В 2003 г. описаны 2 пациента с ОМАН, у которых выявлялись БП на 2–5-й неделях болезни с последующим их регрессом и клиническим восстановлением [46]. Предложено выделить острую моторную нейропатию с БП как отдельную форму СГБ, однако другие авторы считают, что эту форму болезни нужно рассматривать как легкий вариант течения ОМАН [6]. Выявление обратимого БП подразумевает необходимость повторного ЭМГ-исследования, что учтено в критериях диагностики СГБ, предложенных А. Uncini и соавт. в 2017 г. [47].

До недавнего времени в описанных случаях ОМАН БП выявлялись лишь в короткий период течения болезни с последующим быстрым восстановлением клинической и электрофизиологической картины. В 2018 г. опубликовано сообщение о наблюдении перекрестного синдрома [56], в состав которого, как правило, входит аксональная форма СГБ [57, 58]. Особенностью случая были персистирующие в течение 4–6 мес БП, обнаруженные после периода валлеровской дегенерации [56].

Наследственная моторная и сенсорная нейропатия. Выявление БП не характерно для наследственной моторной и сенсорной нейропатии (НМСН), так как при наследственных нейропатиях нервы поражаются на всем своем протяжении равномерно. Исключением являются нейропатии, обусловленные мутациями в гене *PMP22*, — НМСН 1А типа и наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННПС). ННПС характеризуется рецидивирующим локальным нарушением проведения по разным нервам при их позиционной компрессии, как правило, в типичных местах сдавления. Типичные места компрессии — это анатомические туннели, в которых чаще всего сдавливаются нервы. Например, к ним относятся кубитальный канал для локтевого нерва, фибулярный канал для малоберцового нерва. При ЭМГ на уровне анатомических туннелей могут быть обнаружены БП, ТД, локальное замедление проведения, при длительном течении болезни возможна аксональная дегенерация нерва [29].

Наследственная моторная и сенсорная нейропатия 1А — самая частая НМСН среди всех наследственных нейропатий, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, симметричным поражением нервов, проявляющимся нарушением чувствительности, слабостью и атрофией в дистальных отделах конечностей. БП при НМСН 1А выявляются редко, в литературе описано несколько случаев, «атипичных» по обнаруженным ЭМГ-изменениям и характеру течения болезни [59, 60]. Представлены

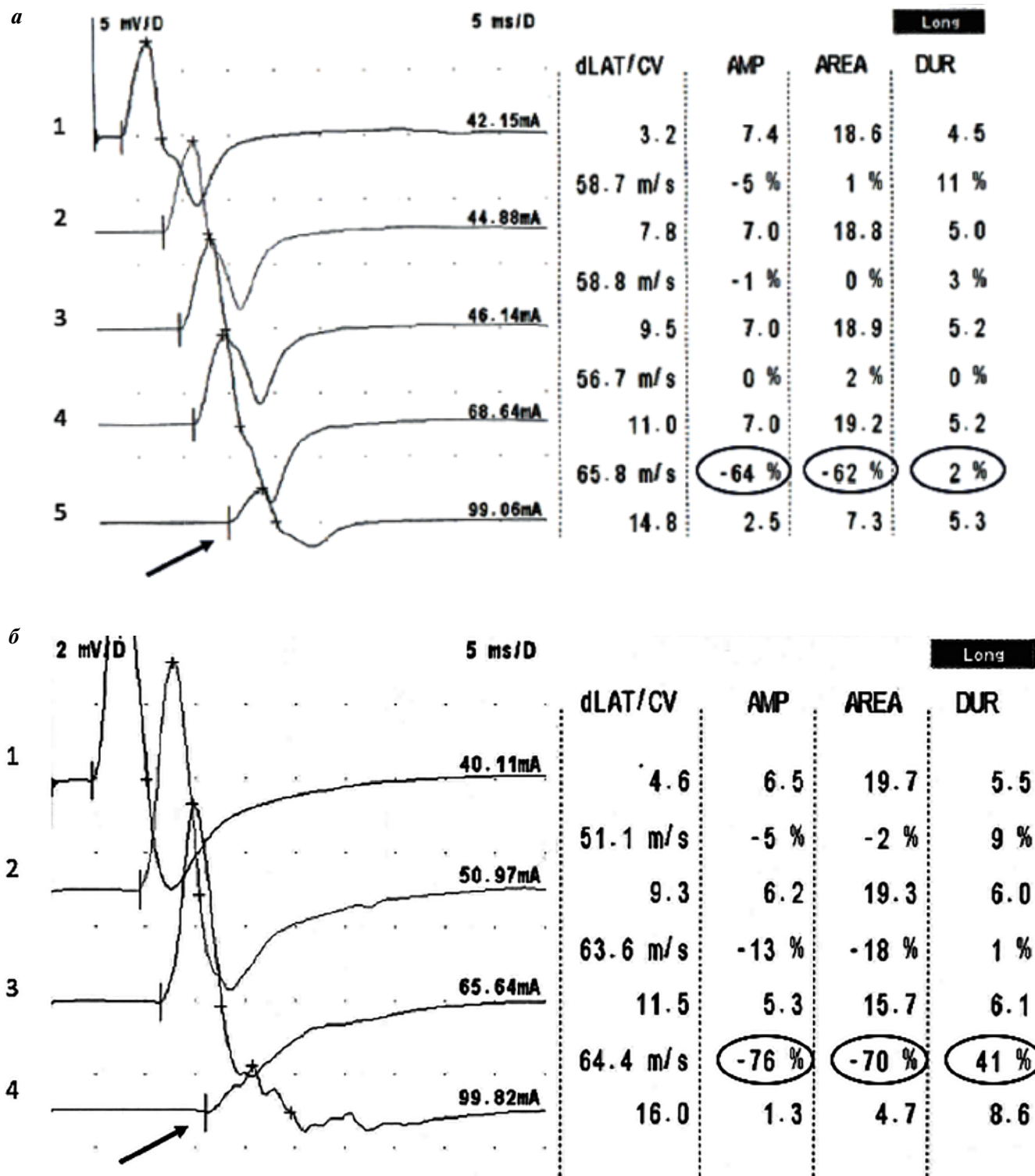


Рис. 3. Электронейромиография пациента с моторной мультифокальной нейропатией: а — n. ulnaris — блок проведения 64 % при стимуляции в точке Эрба, форма М-ответа не изменена (стрелка). По критериям Американской ассоциации электродиагностической медицины (AAEM) — блок проведения вероятный, по критериям Европейской федерации неврологических обществ/обществ периферической нервной системы — достоверный (EFNS/PNS); б — n. medianus — блок проведения 76 % при стимуляции в точке Эрба, форма М-ответа изменена, увеличена длительность первого негативного пика на 41 % (стрелка)

Fig. 3. Nerve conduction study of a patient with motor multifocal neuropathy: а — n. ulnaris — conduction block 64 % with stimulation at the Erb point, the form of the M-wave is not changed (arrow). According to the criteria of the American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) — it is a probable conduction block, according to the criteria of the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System (EFNS/PNS) it is a definite conduction block; б — n. medianus — conduction block 76 % at the Erb point, the M-wave form is changed, the duration of the first negative peak is increased by 41 % (arrow)

Сравнение электрофизиологических критериев достоверной моторной мультифокальной нейропатии Американской ассоциации электродиагностической медицины и Европейской федерации неврологических обществ/обществ периферической нервной системы

Comparison of electrophysiological criteria for reliable motor multifocal neuropathy of American Association of Electrodiagnostic Medicine and European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System

Критерий Criterion	AAEM	EFNS/PNS
Обнаружение достоверного блока проведения Detection of conduction block	В 2 нервах In 2 nerves	В 1 нерве In 1 nerve
Соотношение амплитуд П/Д The ratio P/D M-wave amplitude	Больше 50 % More than 50 %	Больше 50 % More than 50 %
Блок проведения при стимуляции в точке Эрба Conduction block at Erb point	Не достоверно Not definite	Достоверно Definite
Допустимое увеличение длительности М-ответа П/Д Acceptable increase in the P/D M-wave duration	До 30 % Up to 30 %	До 30 % Up to 30 %
Дистальный М-ответ Distal M-wave	Больше 20 % от нижней границы нормы More than 20 % of the lower limit of normal	Больше 20 % от нижней границы нормы More than 20 % of the lower limit of normal

Примечание. П – моторный ответ, полученный при стимуляции в проксимальной точке; Д – моторный ответ, полученный при стимуляции в дистальной точке; AAEM – Американская ассоциация электродиагностической медицины; EFNS/PNS – Европейская федерация неврологических обществ/обществ периферической нервной системы.

Note. P – proximal M-wave; D – distal M-wave; AAEM – American Association of Electrodiagnostic Medicine; EFNS/PNS – European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System.

наблюдения пациентов с одновременным развитием НМСН 1А и ННПС с БП [61]. Описаны единичные случаи выявления БП при НМСН, обусловленных мутациями в генах *MPZ*, *LITAF* и *GJIB* [59]. В целом БП является дифференциально-диагностическим признаком, более характерным для дизиммунных нейропатий.

Компрессионные нейропатии. Как сказано выше, при разных туннельных нейропатиях выявляются нейрофизиологические признаки несостоятельности проведения по нерву, в том числе БП. С учетом анатомических уровней расположения туннелей при синдроме карпального канала БП при проведении рутинной стимуляционной ЭМГ не выявляется; напротив, при синдроме кубитального канала стимуляция локтевого нерва ниже и выше локтя позволяет обнаружить БП. AAEM разработала электрофизиологические критерии диагностики нейропатии локтевого нерва на уровне локтевого сустава, в которые включен БП >20 % [62]. Для остальных туннельных нейропатий общепринятых критериев БП не существует, рекомендуется использовать критерии AAEM [35].

Заключение

Обзор литературы показал, что:

- 1) сегодня под БП следует понимать чисто электрофизиологический феномен; разнообразие патогенети-

ческих форм, при которых можно обнаружить БП, не позволяет рассматривать его как признак исключительно демиелинизирующего поражения нервов;

- 2) ТД может значительно затруднять обнаружение БП, в связи с чем при длительности М-ответа на 60 % больше верхней границы нормы регистрируемые амплитудные изменения не следует рассматривать как БП;
- 3) сегодня не представляется возможным предполагать патофизиологические характеристики поражения нервов по особенностям БП;
- 4) нозологическая неспецифичность БП не позволяет судить о диагнозе, тем не менее в совокупности с клиническими и анамнестическими данными обнаружение БП может быть основным аргументом в диагностике ряда аутоиммунных болезней нервов.

Таким образом, обнаружение БП при электрофизиологическом исследовании, как и значения его параметров, строго не ассоциировано с морфологическими изменениями. Независимо от наличия доказанной миелинопатии или аксонопатии БП с нейрофизиологических позиций не отличается.

Общие и частные патофизиологические механизмы формирования БП при разных нейропатиях необходимо рассматривать отдельно в рамках каждой нозологической формы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Denny-Brown D., Brenner C. Paralysis of nerve induced by direct pressure and by tourniquet. *Arch Neur Psych* 1944;51(1):1–26. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1944.02290250007001.
2. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356–63. PMID: 20456730. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
3. Olney R.K., Lewis R.A., Putnam T.D. et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27(1):117–21. PMID: 12508306. DOI: 10.1002/mus.10317.
4. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al. Electrophysiological classification of Guillain–Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma exchange/sandoglobulin Guillain–Barré syndrome trial group. *Ann Neurol* 1998;44(5):780–8. PMID: 9818934. DOI: 10.1002/ana.410440512.
5. Rajabally Y.A., Durand M.C., Mitchell J. et al. Electrophysiological diagnosis of Guillain–Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(1):115–9. PMID: 24816419. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307815.
6. Uncini A., Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol* 2012;123(8):1487–95. PMID: 22480600. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.025.
7. Rajabally Y.A., Jacob S. Proximal nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2006;117(9):2079–84. PMID: 16859987. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.05.028.
8. Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H. et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000;48(6):919–26. PMID: 11117549. DOI: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<919::aid-ana13>3.0.co;2-j.
9. Nobile-Orazio E., Cappellari A., Meucci N. et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):761–6. PMID: 12023421. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.761.
10. Delmont E., Azulay J.P., Giorgi R. et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006;67(4):592–6. PMID: 16924010. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234063.51897.20.
11. Dumitru D., Amato A., Zwarts M. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd Edition. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. 1524 p.
12. Feasby T.E., Brown W.F., Gilbert J.J., Hahn A.F. The pathological basis of conduction block in human neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(3):239–44. PMID: 3981192. DOI: 10.1136/jnnp.48.3.239.
13. Preston D.S., Barbara E.S. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. 3rd Edition. China: Elsevier Inc., 2013. 664 p.
14. Leis A.A., Michael P. Schenk *Atlas of Nerve Conduction Studies and Electromyography*. USA: Oxford University Press, 2013. 336 p.
15. Fowler T.J., Danta G., Gilliatt R.W. Recovery of nerve conduction after a pneumatic tourniquet: observations on the hind-limb of the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35(5):638–47. PMID: 4628467. DOI: 10.1136/jnnp.35.5.638.
16. Otani Y., Yermakov L.M., Dupree J.L., Susuki K. Chronic peripheral nerve compression disrupts paranodal axoglial junctions. *Muscle Nerve* 2017;55(4):544–54. PMID: 27463510. DOI: 10.1002/mus.25273.
17. Uncini A., Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1186–95. PMID: 25699569. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310097.
18. Arroyo E.J., Scherer S.S. On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem Cell Biol* 2000;113(1):1–18. PMID: 10664064. DOI: 10.1007/s004180050001.
19. Rios J.C., Rubin M., St Martin M. et al. Paranodal interactions regulate expression of sodium channel subtypes and provide a diffusion barrier for the node of Ranvier. *J Neurosci* 2003;23(18):7001–11. PMID: 12904461. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-07001.2003.
20. Ng J.K.M., Malotka J., Kawakami N. et al. Neurofascin as a target for auto-antibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012;79(23):2241–8. PMID: 3100406. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827689ad.
21. Doppler K., Appeltshäuser L., Wilhelmi K. et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:720–8. PMID: 25694474. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309916.
22. Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 2003;27(3):285–96. PMID: 12635114. DOI: 10.1002/mus.10273.
23. Franssen H. Electrophysiology in demyelinating polyneuropathies. *Expert Rev Neurother* 2008;8(3):417–31. PMID: 18345972. DOI: 10.1586/14737175.8.3.417.
24. Neary D., Ochoa J., Gilliatt R.W. Sub-clinical entrapment neuropathy in man. *J Neurol Sci* 1975;24(3):283–98. PMID: 1117305. DOI: 10.1016/0022-510X(75)90248-8.
25. Arroyo E.J., Sirkowski E.E., Chitale R., Scherer S.S. Acute demyelination disrupts the molecular organization of peripheral nervous system nodes. *J Comp Neurol* 2004;479(4):424–34. PMID: 15514980. DOI: 10.1002/cne.20321.
26. Susuki K., Rasband M.N., Tohyama K. et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007;27(15):3956–67. PMID: 17428969. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4401-06.2007.
27. Kiernan M.C., Guglielmi J.M., Kaji R. et al. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain* 2002;125:664–75. PMID: 11872621. DOI: 10.1093/brain/awf041.
28. Farrar M.A., Park S.B., Krishnan A.V. et al. Axonal dysfunction, dysmyelination, and conduction failure in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2014;49(6):858–65. PMID: 24752454. DOI: 10.1002/mus.24085.
29. Bai Y., Zhang X., Katona I. et al. Conduction block in PMP22 deficiency. *J Neurosci* 2010;30(2):600–8. PMID: 20071523. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4264-09.2010.
30. Jankelowitz S.K., Burke D. Pathophysiology of HNPP explored using axonal excitability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(7):806–12. PMID: 23418209. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304576.
31. Van Asseldonk J.T.H., Van den Berg L.H., Wieneke G.H. et al. Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve. *Brain* 2006;129(9):2447–60. PMID: 16923956. DOI: 10.1093/brain/awl197.
32. Oh S.J., Kim D.E., Kuruoglu H.R. What is the best diagnostic index of conduction block and temporal dispersion? *Muscle Nerve* 1994;17(5):489–93. PMID: 8159178. DOI: 10.1002/mus.880170504.
33. Rhee E.K., England J.D., Sumner A.J. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation. *Ann Neurol* 1990;28(2):146–56. PMID: 2221844. DOI: 10.1002/ana.410280206.

34. Taylor P.K. CMAP dispersion, amplitude decay, and area decay in a normal population. *Muscle Nerve* 1993;16(11):1181–7. PMID: 8413370. DOI: 10.1002/mus.880161107.
35. Olney R.K., Albers J.W., Brown W.F. et al. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve Suppl* 1999;8:S225–9. PMID: 16921636
36. Kimura J., Machida M., Ishida T. Relation between size of compound sensory or muscle action potentials, and length of nerve segment. *Neurology* 1986;36(5):647–52. PMID: 3703263. DOI: 10.1212/wnl.36.5.647.
37. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Павлов Э.В., Савицкая Н.Г. Аномалии иннервации: варианты и типичные электронейромиографические признаки. *Нервно-мышечные болезни* 2016;2:10–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-10-19. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Pavlov E.V., Savitskaya N.G. Anomalous innervations: variations and typical electromyography pattern. *Nervno-myshechnje bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;2:10–9. (In Russ.)].
38. Franssen H., Wieneke G.H. Nerve conduction and temperature: necessary warming time. *Muscle Nerve* 1994;17:336–44. PMID: 8107712. DOI: 10.1002/mus.880170313.
39. Franssen H., Wieneke G.H., Wokke J.H. The influence of temperature on conduction block. *Muscle Nerve* 1999;22:166–73. PMID: 10024129. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199902)22:2<166::AID-MUS4>3.0.CO;2-Q.
40. Rutkove S.B. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle Nerve* 2001;24(7):867–82. PMID: 11410914. DOI: 10.1002/mus.1084.abs.
41. Bostock H., Grafe P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J Physiol* 1985;365:239–57. PMID: 4032313. DOI: 10.1113/jphysiol.1985.sp015769.
42. Kaji R., Bostock H., Kohara N. et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2000;123(8):1602–11. PMID: 10908190. DOI: 10.1093/brain/123.8.1602.
43. Straver D.C., van den Berg L.H., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2011;43(1):31–6. PMID: 21171095. DOI: 10.1002/mus.21843.
44. Salameh J.S., Souayah N., Chong P.S. Role of activity-dependent conduction block in the diagnosis of primary demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;14(1):40–4. PMID: 22922581. DOI: 10.1097/CND.0b013e3182596166.
45. Kuwabara S., Yuki N., Koga M. et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain–Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202–8. PMID: 9708542. DOI: 10.1002/ana.410440210.
46. Capasso M., Caporale C.M., Pomilio F. et al. Acute motor conduction block neuropathy – another Guillain–Barré syndrome variant. *Neurology* 2003;61(5):617–22. PMID: 12963751. DOI: 10.1212/wnl.61.5.617.
47. Uncini A., Ippoliti L., Shahrizaila N. et al. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain–Barré syndrome subtypes: criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol* 2017;128(7):1176–83. PMID: 28521265. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.048.
48. Ahdab R., Créange A., Saint-Val C. et al. Rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis initially masquerading as a demyelinating neuropathy. *Neurophysiol Clin* 2013;43(3):181–7. PMID: 23856174. DOI: 10.1016/j.neucli.2013.05.001.
49. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):44–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnje bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):44–53. (In Russ.)].
50. Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015;85(6):498–504. PMID: 26180143. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001833.
51. Dyck P.J.B., Tracy J.A. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 2018;93(6):777–93. PMID: 29866282. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026.
52. Daube J.R. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve* 2000;23(10):1488–502. PMID: 11003783. DOI: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1488::aid-mus4>3.0.co;2-e.
53. Echaniz-Laguna A., Degos B., Mohr M. et al. A study of three patients with amyotrophic lateral sclerosis and a polyneuropathy resembling CIDP. *Muscle Nerve* 2006;33(3):356–62. PMID: 16320313. DOI: 10.1002/mus.20475.
54. Rajabally Y.A., Jacob S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like disorder associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2008;38(1):855–60. PMID: 18508343. DOI: 10.1002/mus.21010.
55. Bromberg M.B., Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2015;16(3):141–52. PMID: 25695919. DOI: 10.1097/CND.0000000000000044.
56. Puma A., Benoit J., Sacconi S., Uncini A. Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain–Barré syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurol* 2018;18(1):101–8. PMID: 30031375. DOI: 10.1186/s12883-018-1104-6.
57. Odaka M., Yuki N., Yamada M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain–Barré syndrome. *Brain* 2003;126(10):2279–90. PMID: 12847079. DOI: 10.1093/brain/awg233.
58. Муртазина А.Ф., Наумова Е.С., Никитин С.С. и др. Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. *Клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни* 2017;3(7):56–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-56-62. [Murtazina A.F., Naumova E.C., Nikitin S.S. Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation. *Nervno-myshechnje bolezni = Neuromuscular Diseases* 2017;3(7):56–62. (In Russ.)].
59. Deymeer F., Matur Z., Poyraz M. et al. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth disease in a cohort from Turkey. *Muscle Nerve* 2011;43(5):657–64. PMID: 21404297. DOI: 10.1002/mus.21932.
60. Mathis S., Corcia P., Tazir M. et al. Peripheral myelin protein 22 gene duplication with atypical presentations: a new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):524–8. PMID: 24792522. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.014.
61. Vill K., Kuhn M., Gläser D., Müller-Felber W. Overlap phenotype between CMT1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by the novel small in-frame deletion c.407_418del12 in PMP22 gene. *Neuropediatrics* 2015;46(1):44–8. PMID: 25265422. DOI: 10.1055/s-0034-1389897.
62. Thibault M.W., Robinson L.R., Franklin G., Fulton-Kehoe D. Use of the AAEM guidelines in electrodiagnosis of ulnar neuropathy at the elbow. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(4):267–73. PMID: 15785259. DOI: 10.1097/01.phm.0000156893.12433.c7.

Вклад авторов

С.С. Никитин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, постановка задачи, разработка дизайна статьи, рецензирование текста рукописи, окончательное утверждение текста;

А.Ф. Муртазина: написание текста, поиск и обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Д.С. Дружинин: написание текста, поиск и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.S. Nikitin: article writing, reviewing of publications of article's theme, problem definition, developing the research design, peer review of the text of article; final text approval;

A.F. Murtazina: article writing, search and reviewing of publications of article's theme; analysis of the obtained data;

D.S. Druzhinin: article writing, search and reviewing of publications of article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

А.Ф. Муртазина/A.F. Murtazina: <http://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

Д.С. Дружинин/D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.12.2018. **Принята к публикации:** 12.02.2019.

Article received: 12.12.2018. **Accepted for publication:** 12.02.2019.

Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы

Д.С. Дружинин¹, Е.С. Наумова², С.С. Никитин², Н.Н. Спирин¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 150 000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»,
Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Дмитрий Сергеевич Дружинин druzhininds@gmail.com

Сегодня в литературе все чаще встречается описание феномена фокальной констрикции периферического нерва у пациентов с острой болевой мононейропатией. Использование таких дополнительных методов визуализации периферических нервов, как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, позволило чаще выявлять эту патологию. Несмотря на возросшее число публикаций, этиология и патогенез фокальной констрикции периферического нерва остаются дискуссионными.

Целью обзора является обобщение информации о феномене фокальной констрикции периферического нерва. Нами проведен анализ 30 публикаций в базе данных Pub Med по теме "Hourglass like constriction of peripheral nerve", который включает описание 158 клинических случаев фокальной констрикции периферического нерва.

Ключевые слова: феномен фокальной констрикции периферического нерва, сужение нерва по типу «песочных часов», невралгическая амиотрофия, ультразвуковое сканирование периферического нерва

Для цитирования: Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С., Спирин Н.Н. Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):24–31.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-24-31

The phenomenon of focal peripheral nerve constriction: review of the literature

D.S. Druzhinin¹, E.S. Naumova², S.S. Nikitin², N.N. Spirin¹

¹Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl' 150 000, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Today the description of phenomenon of the focal "hourglass-like constriction" of the peripheral nerves in patients with acute pain mono-neuropathy is often found in literature. The use of additional imaging techniques of peripheral nerves such as high-resolution ultrasound and magnetic resonance imaging allowed to detect this pathology more often. The purpose of the review is to summarize information about the phenomenon of the focal "hourglass-like constriction".

We analyzed 30 publications in PubMed database by key words: "Hourglass like construction of peripheral nerve" with the description of 158 patients with the focal "hourglass-like constriction".

Key words: phenomenon of focal peripheral nerve constriction, hourglass-like constriction, neuralgic amyotrophy, high-resolution nerve ultrasound

For citation: Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S., Spirin N.N. The phenomenon of focal peripheral nerve constriction: review of the literature. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):24–31.

Описание феномена фокальной констрикции периферического нерва (ФКПН) у пациентов с острой болевой мононейропатией сегодня все чаще встречается в литературе. Первые сообщения сделаны в 1966 и 1970 гг. хирургами, которые обнаружили ФКПН как случайную находку в ходе невролиза заднего межкостного нерва (*n. interosseus posterior*) у пациента с острой

болевой нейропатией [1]. Лишь через 20 лет после первых публикаций стали появляться единичные работы с описанием ФКПН, как правило, по 1 случаю. В дальнейшем были представлены результаты 2 крупных многолетних наблюдений Y. Pan и соавт. (2014) [2] и K. Ochi и соавт. (2012) [3] за группами по 44 и 32 пациента соответственно, которые выявили особенности

ФКПН. Использование дополнительных методов визуализации периферических нервов, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволило чаще выявлять обсуждаемую патологию, однако не привело к единому мнению специалистов об этиологии и патогенезе ФКПН.

Целью обзора является обобщение информации, посвященной феномену ФКПН по типу «песочных часов», в основу которого положен анализ 30 публикаций в базе данных Pub Med по теме “Hourglass like constriction of peripheral nerve” с описанием 158 пациентов с ФКПН (см. таблицу).

Возрастной диапазон описанных пациентов колеблется от 8 до 80 лет с большей частотой встречаемости у мужчин в соотношении 1:2,03 (52 женщины и 106 мужчин). Распространенность ФКПН сегодня остается неизвестной в связи с низкой выявляемостью.

Более половины ФКПН выявлено в результате оперативного вмешательства. Анализ описанных случаев показал, что в патологический процесс вовлекается чаще левая рука (55 %) и ФКПН обнаруживается преимущественно в ветвях лучевого нерва — переднем и заднем межкостном нерве (см. рисунок).

Клинические характеристики ФКПН. Анализ публикаций показал, что болезнь начинается в большинстве случаев (98,6 %) с выраженной нейропатической боли с преимущественной локализацией в зоне констрикции нерва и одновременным развитием пареза или паралича мышц руки. Боль длится от 1 до 60 сут с постепенным уменьшением ее интенсивности. Ограничение движений в пораженной руке уменьшает болевой синдром, что обеспечивается ее вынужденным положением [29]. В 88 % случаев боль развивалась без видимых причин, однако среди провоцирующих

моментов отмечены: беременность ($n = 2$) [2, 10], травма ($n = 6$) [2, 26, 30], респираторная инфекция ($n = 2$), перенапряжение мышц руки вследствие чрезмерной физической нагрузки ($n = 5$) [8, 10], алкогольная интоксикация ($n = 1$) [2] и 1 случай после удаления злокачественного образования яичника [28].

Длительное проспективное наблюдение за пациентами позволило выявить рецидивы аналогичного болевого синдрома с развитием ФКПН на контралатеральной стороне в 3 наблюдениях [2].

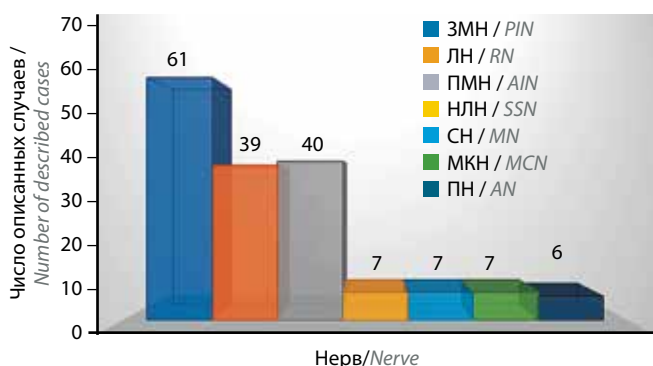
Типичная картина ФКПН с развитием острого болевого синдрома и последующего моторного дефицита напоминает клинику невралгической амиотрофии [33–37], однако сегодня связь этих состояний остается дискуссионной. В большинстве случаев ФКПН двигательный дефицит развивается одновременно с болевым синдромом, тогда как при невралгической амиотрофии имеет место отсроченное развитие пареза через 2–3 нед от появления боли [2, 8, 10, 12, 13].

Диагностика ФКПН. В течение 38 лет со времени первых описаний ФКПН выявлялась только при оперативном вмешательстве, поводом к которому было либо подозрение на опухоль, либо коррекция двигательного дефицита с помощью реконструктивной хирургии.

Развитие таких методов визуализации периферических нервов, как УЗИ и МРТ, позволило выявлять рассматриваемый феномен до хирургического вмешательства. В 2004 г. впервые обнаружена констрикция лучевого нерва по типу «песочных часов» при УЗИ в работе D. Rossey-Mares [20], которая была впоследствии подтверждена хирургически.

Однако информативность УЗИ нервных стволов для выявления ФКПН спорная. Так, в работе Y. Rap и соавт. из 5 случаев наличия у больного ФКПН по данным УЗИ только у 1 пациента сонографические изменения были подтверждены при хирургическом вмешательстве, а в остальных случаях — выявлено уменьшение диаметра нерва в области интереса [2]. Y. Nakashima и соавт. [27] выявили ФКПН до интраоперационной идентификации с помощью УЗИ в 3 из 5 случаев. Аналогичные сопоставления проведены и другими авторами [20, 28, 30]. В итоге чувствительность УЗИ периферического нерва для обнаружения констрикции определена как 31 % [28], что послужило поводом для поиска сонографических критериев ФКПН с последующим подтверждением интраоперационно. За сужение/констрикцию принимался участок нерва с внутренним диаметром меньше 0,3–0,9 мм при продольном сканировании, что впоследствии подтверждалось во время операции наличием видимой констрикции нервного ствола [27]. Используемые критерии с применением датчиков 6–18 МГц оказались достаточно чувствительными в обнаружении ФКПН только в 60 % случаев [27].

В отличие от УЗИ разрешающая способность МРТ позволила более точно описать особенности ФКПН



Частота фокальной констрикции периферического нерва в разных нервах рук по данным литературы. ЗМН — задний межкостный нерв; ЛН — лучевой нерв; ПМН — передний межкостный нерв; НЛН — надлопаточный нерв; СН — срединный нерв; МКН — мышечно-кожный нерв; ПН — подмышечный нерв

Frequency of the focal “hourglass-like constriction” of the peripheral nerves presented in literature. PIN — posterior intercostal nerve; RN — radial nerve; AIN — anterior intercostal nerve; SSN — suprascapular nerve; MN — median nerve; MCN — musculocutaneous nerve; AN — axillary nerve

Случаи фокальной констрикции периферического нерва, представленные в литературе
Cases of the focal «hourglass-like constriction» of the peripheral nerves presented in literature

Автор Author	Год Year	Число пациентов (n) Number of patients (n)	Сторона Side	Пол Sex	Вовлеченные нервы Nerves involved	Боль Pain	Метод лечения Treatment method	Период на- блюдения Observation period
T. Abe и соавт. [1] T. Abe et al. [1]	1966	1	—	—	ЗМН PIN	Нет данных No data		
B. Cohen и соавт. [4] B. Cohen et al. [4]	1982	1	—	—	ПМН, ЗМН AIN, PIN	+	—	—
J. Burns и соавт. [5] J. Burns et al. [5]	1984	3	Л – 1, П – 2 S – 1, D – 2	М – 3 M – 3	ЛН RN	+	Невролиз Neurolysis	1–3 мес 1–3 months
H. Hashizume и соавт. [6] H. Hashizume et al. [6]	1993	1	Л – 1 S – 1	М – 1 M – 1	ЗМН PIN	+	Невральный шов Neural suture	—
K. Hosi и соавт. [7] K. Hosi et al. [7]	1993	1	—	—	СН MN	+	Невролиз Neurolysis	—
H. Kotani и соавт. [8] H. Kotani et al. [8]	1995	4	Л – 3, П – 1 S – 3, D – 1	М – 2, Ж – 2 M – 2, F – 2	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	3 мес 3 months
G. Inoue и K. Shionoуа [9] G. Inoue and K. Shionoуа [9]	1996	2	Л – 2 S – 2	М – 1, Ж – 1 M – 1, F – 1	ЗМН PIN	+	Невролиз, транспозиция сухожилий Neurolysis, tendon transposition	2–4 мес 2–4 months
A. Nagano и соавт. [10] A. Nagano et al. [10]	1996	9	Л – 4, П – 5 S – 4, D – 5	М – 8, Ж – 1 M – 8, F – 1	ПМН (n = 4), ЗМН (n = 5) AIN (n = 4), PIN (n = 5)	+	Невролиз Neurolysis	2–10 мес 2–10 months
H. Hashizume и соавт. [11] H. Hashizume et al. [11]	1996	2	П – 2 D – 2	Ж – 2 F – 2	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	3–6 мес 3–6 months
S. Yamamoto и соавт. [12, 13] S. Yamamoto et al. [12, 13]	1999	1	Л – 1 S – 1	М – 1 M – 1	Множественные участки СН, НЛП Multiple plots of MN, SSN	+	Невролиз Neurolysis	3–12 мес 3–12 months
T. Omura и соавт. [14] T. Omura et al. [14]	2001	1	Л – 1 S – 1	М – 1 M – 1	ЗМН + РМН PIN + AIN	+	Невролиз Neurolysis	5 мес 5 months
E. Fernandez и соавт. [15] E. Fernandez et al. [15]	2001	1	П – 1 D – 1	М – 1 M – 1	ЛН RN	+	Невролиз Neurolysis	40 сут 40 days

Продолжение таблицы
The rest of the table

Автор Author	Год Year	Число пациентов (n) Number of patients (n)	Сторона Side	Пол Sex	Вовлеченные нервы Nerves involved	Боль Pain	Метод лечения Treatment method	Период на- блюдения Observation period
M. Vastamäki [16] M. Vastamäki [16]	2002	1	Л – 1 S – 1	М – 1 М – 1	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	7 нед 7 weeks
H. Yasunaga и соавт. [17] H. Yasunaga et al. [17]	2003	3	П – 3 D – 3	М – 3 М – 3	ПМН AIN	+	Невролиз Neurolysis	3–4–6 мес 3–4–6 months
P. Yongwei и соавт. [18] P. Yongwei et al. [18]	1994– 2003	8	П – 1, Л – 7 D – 1, S – 7	М – 4, Ж – 4 М – 4, F – 4	ЛН (n = 5), ЗМН (n = 3) RN (n = 5), PIN (n = 3)	+(1–?)	Невролиз – 3, невраль- ный шов – 3, реконструкция – 2 Neurolysis – 3, neural suture – 3, reconstruction – 2	3–15 мес 3–15 months
F. Umebara и соавт. [19] F. Umebara et al. [19]	2003	1	П – 1 D – 1	М – 1 М – 1	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	3 мес 3 months
D. Rossey-Marec и соавт. [20] D. Rossey-Marec et al. [20]	2004	1	–	–	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	Нет данных No data
C. Oberlin и соавт. [21] C. Oberlin et al. [21]	2006	2	П – 1, Л – 1 D – 1, S – 1	М – 2 М – 2	ПН AN	+	Реконструкция Reconstruction	4–6 мес 4–6 months
A. Vigasio и соавт. [22] A. Vigasio et al. [22]	2009	1	П – 1 D – 1	М – 1 М – 1	ПН + НЛП AN + SSN	+	Невролиз Neurolysis	5 мес 5 months
Y. Kijima и соавт. [23] Y. Kijima et al. [23]	2009	1	Л – 1 S – 1	М – 1 М – 1	МН IN	–	Невролиз Neurolysis	1 мес 1 month
G. Wu и соавт. [24] G. Wu et al. [24]	2010	1	П – 1 D – 1	М – 1 М – 1	МКН MCN	+	Невролиз Neurolysis	1 мес 1 month
Y.W. Pan и соавт. [25] Y.W. Pan et al. [25]	2011	5	П – 4, Л – 1 S – 4, D – 1	М – 3, Ж – 2 М – 3, F – 2	ЛН (n = 4), СН (n = 1) RN (n = 4), MN (n = 1)	+	Невролиз – 2, без лече- ния – 3 Neurolysis – 2, without treatment – 3	4–10 мес 4–10 months
W. Guerra и H. Schroeder [26] W. Guerra and H. Schroeder [26]	2011	5	П – 2, Л – 4 S – 2, D – 4	М – 5 М – 5	ПН (n = 2), МКН (n = 2), ЛН (n = 1), НЛП (n = 1) AN (n = 2), MCN (n = 2), RN (n = 1), SSN (n = 1)	+	Невральный шов – 3, невролиз – 2 Neural suture – 3, neurolysis – 2	3–16 мес 3–16 months

Окончание таблицы
End of the table

Автор Author	Год Year	Число пациентов (n) Number of patients (n)	Сторона Side	Пол Sex	Вовлеченные нервы Nerves involved	Боль Pain	Метод лечения Treatment method	Период наблюдения Observation period
K. Ochi и соавт. [3] K. Ochi et al. [3]	2012	32	П – 16, Л – 16 S – 16, D – 16	М – 19, Ж – 13 M – 19, F – 13	ПМН (n = 18), ЗМН (n = 14) АИН (n = 18), PIN (n = 14)	+	Невролиз Neurolysis	Нет данных No data
Y. Nakashima и соавт. [27] Y. Nakashima et al. [27]	2013	5	–	М – 5 M – 5	ПМН (n = 4), ЗМН (n = 1) АИН (n = 4), PIN (n = 1)	+	Невролиз Neurolysis	7–8 мес 7–8 months
Y. Pan и соавт. [2] Y. Pan et al. [2]	1993– 2014	44	П – 37, Л – 7 S – 37, D – 7	М – 25, Ж – 19 M – 25, F – 19	ЛН (n = 18), ЗМН (n = 19), ПМН (n = 2), ПН (n = 2), НЛП (n = 1), СН (n = 4), МКН (n = 1) RN (n = 18), PIN (n = 19), AIN (n = 2), AN (n = 2), SSN (n = 1), MN (n = 4), MCN (n = 1)	43 + 1 –	Невролиз, невральный шов, реконструкция Neurolysis, neural suture, reconstruction	6–32 мес 6–32 months
Z. Arányi и соавт. [28] Z. Arányi et al. [28]	2015	7	П – 1, Л – 6 S – 1, D – 6	М – 3, Ж – 4 M – 3, F – 4	ЛН (n = 3), ЗМН (n = 3), НЛП + МКН (n = 1) RN (n = 3), PIN (n = 3), SSN + MCN (n = 1)	+	Невролиз Neurolysis	1 мес 1 month
A. Loizides и соавт. [29] A. Loizides et al. [29]	2015	1	П – 1 D – 1	М – 1 M – 1	ЗМН PIN	+	Невролиз Neurolysis	3 мес 3 months
S.Y. Choi и соавт. [30] S.Y. Choi et al. [30]	2016	1	Л – 1 S – 1	М – 1 M – 1	ЛН RN	+	Невролиз Neurolysis	1 мес 1 month
D.B. Sneag и соавт. [31] D.B. Sneag et al. [31]	2017	6	П – 3, Л – 3 S – 3, D – 3	М – 4, Ж – 2 M – 4, F – 2	НЛП (n = 3), ЛН (n = 3) SSN (n = 3), RN (n = 3)	+	Невролиз Neurolysis	6–24 мес 6–24 months
T. Sunagawa и соавт. [32] T. Sunagawa et al. [32]	2017	7	Нет данных No data	М – 6, Ж – 1 M – 6, F – 1	ПМН AIN	+	Невролиз Neurolysis	1–9 мес 1–9 months

* Травма в анамнезе.

* History of injury.

Примечание. ЗМН – задний межкостный нерв; ЛН – лучевой нерв; МКН – мышечно-кожный нерв; МПН – межпальцевой нерв; НЛП – надлопаточный нерв; ПМН – передний межкостный нерв; ПН – подмышечный нерв; СН – срединный нерв; П – правый; Л – левый; Ж – женский; М – мужской.

Note. AIN – anterior intercostal nerve; AN – axillar nerve; IN – interdigital nerve; MCN – musculocutaneous nerve; MN – median nerve; PIN – posterior intercostal nerve; RN – radial nerve; SSN – suprascapular nerve; D – dexter; S – sinister; F – female; M – male.

в сопоставлении с интраоперационной картиной [31]. Авторы описывают характерные изменения на МРТ в области констрикции по типу «яблочко мишени», а также приводят критерии ФКПН как уменьшение диаметра нерва больше чем на 75 % от неизмененного участка на T2-взвешенных изображениях [31].

Наряду с методами нейровизуализации хирурги предложили классификацию ФКПН, основанную на макроскопической интраоперационной картине [38]. Выделены 4 типа, каждый из которых подразделялся на 3 степени:

- 1) тип А — нет вращения нерва и утолщения в месте констрикции;
- 2) тип В — утолщение нерва в месте констрикции без локального вращения;
- 3) тип С — локальное вращение нерва без утолщения в месте констрикции;
- 4) тип D — локальное вращение и утолщение нерва в месте констрикции.

Торсию нерва предлагалось оценивать по положению продольно ориентированных периневральных артерий на доступном участке нерва. Констрикция подразделяется на 3 степени: I — слабая (истончение менее 1/4 от первоначальной толщины); II — умеренная (истончение более 1/4, но менее 3/4 от первоначальной толщины); III — сильная — истончение более 3/4 от первоначальной толщины). В силу своего громоздкого вида эта классификация не получила распространения.

Патогенез ФКПН. Сегодня в литературе обсуждаются несколько теорий формирования ФКПН. Доминирует представление о локальном аутоиммунном воспалении тканей, окружающих нерв с формированием фиброза в периневрии периферического нерва. Наличие «спаек» в периневрии под влиянием механической нагрузки — супинация руки создает уязвимую точку в нерве, способствующей формированию ФКПН [8, 14, 39–41]. Кроме этого, показана торсия как целого нерва, так и отдельных его пучков [5, 42–45]. Сделанный вывод базируется на результатах гистологического исследования участка нерва с констрикцией.

При морфологическом исследовании в проксимальном и дистальном участках нерва, прилежащих к констрикции, обнаруживается отек коллагеновых волокон с немногочисленными участками фиброза, с наличием лимфоцитарной клеточной инфильтрации CD68-, CD8-, CD20-положительных Т-лимфоцитов вокруг периневральных и эндоневральных сосудов, в стенках которых выявляются некрозы [18], и неравномерная демиелинизация аксонов преимущественно в дистальном фрагменте нерва [2, 25]. Также обнаруживается пролиферация шванновских клеток в ответ на повреждение аксона [2, 46]. В зоне самой фокальной констрикции отмечено преобладание волокон соединительной ткани на фоне уменьшения количества шванновских клеток и аксонов [2, 8, 14, 17, 25, 30, 39–41].

Аналогичные морфологические изменения выявлены и при невралгической амиотрофии [47, 48]. Именно нарушение сосудисто-нервного барьера при аутоиммунном воспалении может объяснить случаи констрикции отдельных фасцикулов в нерве у пациентов с невралгической амиотрофией [45].

Механический фактор в формировании ФКПН при нефизиологическом движении руки с несбалансированной работой мышц плеча и приводящее к напряжению фасциального ложа вдоль нервного ствола [15], подвергнут сомнению главным образом из-за результатов гистологического исследования участка нерва с констрикцией, а также отсутствия в большинстве случаев ФКПН предшествующей травмы (см. табл.) [7, 10, 17, 25].

Роль сосудистого фактора в развитии ФКПН обсуждается на основании обнаружения при гистологическом исследовании изменения сосудов в области констрикции — наличия клеточной инфильтрации стенок сосудов [18], а также экспериментальных данных [49, 50]. Показано, что длительная локальная компрессия нерва приводит к ишемии с последующим формированием участка эпиневрального фиброза [49, 50]. В другом эксперименте показана роль повышения интраневрального венозного давления, способствующего развитию отека периневрия [38], и фиброза [49, 50], который, возникнув в определенном участке нерва при действии механического фактора, может перерасти в полную констрикцию [8, 14, 39–41]. В ранних работах активно обсуждалась роль васкулита и других системных болезней соединительной ткани в формировании ФКПН [5, 39, 51], однако в последующем это не было подтверждено [18].

Заключение

Сегодня ФКПН является хирургическим диагнозом, который верифицируется при осмотре нерва в операционном поле.

В большинстве работ при описании каждого случая авторы обращали внимание на разную локализацию и число констрикций в 1 нерве, форму и морфологические особенности ФКПН.

Диагностические возможности таких дополнительных методов исследования, как УЗИ и МРТ, остаются спорными [25]. Учитывая разную степень выраженности изменений в нерве в разные периоды болезни, обсуждают сроки проведения необходимого исследования от появления болевого синдрома для выявления ФКПН [27].

Для оценки эволюции ФКПН и ее роли в развитии клинических проявлений и частоты рецидивов необходимо длительное проспективное наблюдение с оценкой состояния пациентов по общепринятому алгоритму. Оптимизация использования дополнительных инструментальных методов оценки состояния периферических нервов с учетом сроков проведения исследования от появления болевого синдрома позволит чаще выявлять ФКПН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abe T., Hoshiko M., Shinohara N. et al. Isolated paralysis of the deep branch of the radial nerve thought to be the entrapment neuropathy [in Japanese]. *Rinsho Seikei Geka* 1966;1:617–21.
2. Pan Y., Wang S., Zheng D. et al. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery* 2014;75(1):10–22. PMID: 24662504. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000350.
3. Ochi K., Horiuchi Y., Tazaki K. et al. Fascicular constrictions in patients with spontaneous palsy of the anterior interosseous nerve and the posterior interosseous nerve. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46(1):19–24. DOI: 10.3109/2000656X.2011.634558.
4. Cohen B., Cukier J. Simultaneous posterior and anterior interosseous nerve syndromes. *J Hand Surg Am* 1982;7(4):398–400. DOI: 10.1016/s0363-5023(82)80152-4.
5. Burns J., Lister G. Localized constrictive radial neuropathy in the absence of extrinsic compression: three cases. *J Hand Surg Am* 1984;9A(1):99–103. DOI: 10.1016/s0363-5023(84)80195-1.
6. Hashizume H., Inoue H., Nagashima K. et al. Posterior interosseous nerve paralysis related to focal radial nerve constriction secondary to vasculitis. *J Hand Surg Br* 1993;18(6):757–60. DOI: 10.1016/0266-7681(93)90239-c.
7. Hosi K., Ochiai N., Shinoda H. et al. Median nerve paresis with hourglass deformed funiculi: a case report [in Japanese]. *Rinsho Useikeigeka* 1993;28:1171–4.
8. Kotani H., Miki T., Senzoku F. et al. Posterior interosseous nerve paralysis with multiple constrictions. *J Hand Surg Am* 1995;20(1):15–7. PMID: 7722255. DOI: 10.1016/s0363-5023(05)80049-8.
9. Inoue G., Shionoya K. Constrictive paralysis of the posterior interosseous nerve without external compression. *J Hand Surg Br* 1996;21(2):164–8. DOI: 10.1016/s0266-7681(96)80091-x.
10. Nagano A., Shibata K., Tokimura H. et al. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction within the main trunk of the median nerve. *J Hand Surg Am* 1996;21(2):266–70. PMID: 8683060. DOI: 10.1016/s0363-5023(96)80114-6.
11. Hashizume H., Nishida K., Nanba Y. et al. Non-traumatic paralysis of the posterior interosseous nerve. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(5):771–6. PMID: 8836068. DOI: 10.1302/0301-620x.78b5.0780771.
12. Yamamoto S., Nagano A., Mikami Y. et al. Fascicular constriction in the anterior interosseous nerve and other motor branches of the median nerve. *Muscle Nerve* 1999;22(4):547–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199904)22:4<547::AID-MUS26>3.0.CO;2-R.
13. Yamamoto S., Nagano A., Mikami Y. et al. Multiple constrictions of the radial nerve without external compression. *J Hand Surg Am* 2000;25(1):134–7. DOI: 10.1053/jhsu.2000.jhsu025a0134.
14. Omura T., Nagano A., Murata H. et al. Simultaneous anterior and posterior interosseous nerve paralysis with several hourglass-like fascicular constrictions in both nerves. *J Hand Surg Am* 2001;26(6):1088–92. DOI: 10.1053/jhsu.2001.27766.
15. Fernandez E., Di Rienzo A., Marchese E. et al. Radial nerve palsy caused by spontaneously occurring nerve torsion: case report. *J Neurosurg* 2001;94(4):627–9. PMID: 11302664. DOI: 10.3171/jns.2001.94.4.0627.
16. Vastamäki M. Prompt interfascicular neurolysis for the successful treatment of hourglass-like fascicular nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002;36(2):122–4. PMID: 12038206. DOI: 10.1080/028443102753575329.
17. Yasunaga H., Shiroishi T., Ohta K. et al. Fascicular torsion in the median nerve within the distal third of the upper arm: three cases of nontraumatic anterior interosseous nerve palsy. *J Hand Surg Am* 2003;28(2):206–11. PMID: 12671849. DOI: 10.1053/jhsu.2003.50021.
18. Yongwei P., Guanglei T., Jianing W. et al. Nontraumatic paralysis of the radial nerve with multiple constrictions. *J Hand Surg Am* 2003;28(2):199–205. PMID: 12671848. DOI: 10.1053/jhsu.2003.50007.
19. Umehara F., Yoshino S., Arimura Y. et al. Posterior interosseous nerve syndrome with hourglass-like fascicular constriction of the nerve. *J Neurol Sci* 2003;215(1–2):111–3. PMID: 14568137. DOI: 10.1016/s0022-510x(03)00164-3.
20. Rossey-Marec D., Simonet J., Beccari R. et al. Ultrasonographic appearance of idiopathic radial nerve constriction proximal to the elbow. *J Ultrasound Med* 2004;23:1003–7. PMID: 15292574. DOI: 10.7863/jum.2004.23.7.1003.
21. Oberlin C., Shafi M., Diverres J.P. et al. Hourglasslike constriction of the axillary nerve: report of two patients. *J Hand Surg Am* 2006;31(7):1100–4. DOI: 10.1016/j.jhsa.2006.03.007.
22. Vigasio A., Marcoccio I. Homolateral hourglass-like constrictions of the axillary and suprascapular nerves: case report. *J Hand Surg Am* 2009;34(10):1815–20. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.07.016.
23. Kijima Y., Sunagawa T., Ochi M. An unusual digital nerve lesion with two constriction rings. *J Hand Surg Eur Vol* 2009;34(3):404–5. DOI: 10.1177/1753193408102120.
24. Wu G., Li C., Sun H. et al. Hourglass-like constriction of the musculocutaneous nerve: case report. *J Hand Surg Am* 2010;35(10):1652–4. DOI: 10.1016/j.jhsa.2010.07.008.
25. Pan Y.W., Wang S., Tian G. et al. Typical brachial neuritis (Parsonage–Turner syndrome) with hourglass-like constrictions in the affected nerves. *J Hand Surg Am* 2011;36(7):1197–203. PMID: 21601996. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.03.041.
26. Guerra W., Schroeder H. Peripheral nerve palsy by torsional nerve injury. *Neurosurgery* 2011;68(4):1018–24. PMID: 21242829. DOI: 10.1227/neu.0b013e31820a548c.
27. Nakashima Y., Sunagawa T., Shinomiya R. et al. High-resolution ultrasonographic evaluation of “hourglass-like fascicular constriction” in peripheral nerves: a preliminary report. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(7):1718–21. PMID: 24613638. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.011.
28. Arányi Z., Csillik A., Dévay K. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve* 2015;52(4):503–11. PMID: 25703205. DOI: 10.1002/mus.24615.
29. Loizides A., Baur E., Plaikner M. et al. Triple hourglass-like fascicular constriction of the posterior interosseous nerve: a rare cause of PIN syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(5):635–7. PMID: 25697815. DOI: 10.1007/s00402-015-2177-y.
30. Choi S., Park J., Kim D. Ultrasonographic and surgical findings of acute radial neuropathy following blunt trauma. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95(11):177–82. PMID: 27763908. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000506.
31. Sneag D., Saltzman E., Meister D. et al. MRI bullseye sign: an indicator of peripheral nerve constriction in parsonage-turner syndrome. *Muscle Nerve* 2017;56(1):99–106. PMID: 27864992. DOI: 10.1002/mus.25480.
32. Sunagawa T., Nakashima Y., Shinomiya R. et al. Correlation between “hourglass-like fascicular constriction” and idiopathic anterior interosseous nerve palsy. *Muscle Nerve* 2017;55(4):508–12. PMID: 27490844. DOI: 10.1002/mus.25361.
33. Cruz-Martínez A., Barrio M., Arpa J. Neuralgic amyotrophy: variable expression in 40 patients. *J Peripher Nerv Syst* 2002;7(3):198–204. PMID: 12365568. DOI: 10.1046/j.1529-8027.2002.02025.x.

34. Van Alfen N., van Engelen B.G. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2005; 129(2):438–50. PMID: 16371410. DOI:10.1093/brain/awh722.
35. England J.D., Sumner A.J. Neuralgic amyotrophy: an increasingly diverse entity. *Muscle Nerve* 1987;10(1):60–8. PMID: 3561439. DOI: 10.1016/s0370-4475(87)80077-1.
36. Sumner A.J. Idiopathic brachial neuritis. *Neurosurgery* 2009;65(4 suppl):A150–2. PMID: 19927060. DOI: 10.1227/01.neu.0000345355.59438.d1.
37. England J.D. The variations of neuralgic amyotrophy. *Muscle Nerve* 1999;22(4):435–6. PMID: 10204775. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199904)22:4<435::AID-MUS1>3.0.CO;2-O.
38. Tazaki K., Horiuchi Y., Ichikawa T. et al. Paralysis of anterior interosseous nerve and posterior interosseous nerve due to fascicular constriction. *J Jpn Soc Surg Hand* 1996;13:788–92.
39. Hashizume H., Inoue H., Nagashima K. et al. Posterior interosseous nerve paralysis related to focal radial nerve constriction secondary to vasculitis. *J Hand Surg Br* 1993;18 (6):757–60. PMID: 8308437. DOI: 10.1016/0266-7681(93)90239-c.
40. Haussmann P., Patel M.R. Intraepineurial constriction of nerve fascicles in pronator syndrome and anterior interosseous nerve syndrome. *Orthop Clin North Am* 1996; 27(2):339–44. PMID: 8614582.
41. Lundborg G. Commentary: hourglass-like fascicular nerve compressions. *J Hand Surg Am* 2003;28(2):212–4. PMID: 12671850. DOI:10.1053/jhsu.2003.50040.
42. Haussmann P., Kendel K. Oligofaszikulares medianus-kompressions syndrome. *Handchirurgie* 1981;13(3–4):268–71.
43. Vispo Seara J.L., Krimmer H., Lanz U. Monofascicular nerve rotation [in German]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1994;26(4):190–3. PMID: 7926988.
44. Englert H.M. Partielle faszikuläre medianus-atrophie ungeklärter genese. *Handchirurgie* 1976;8(1):61–2.
45. Van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(6):315–22. PMID: 21556032. DOI: 10.1038/nrneurol.
46. Ayers M., Anderson R. Development of onion bulb neuropathy in the trembler mouse: comparison with normal nerve maturation. *Acta Neuropathol* 1975;32(1):43–59. PMID: 1146506. DOI: 10.1007/bf00686066.
47. Suarez G., Giannini C., Bosch E. et al. Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence for an inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 1996;46(2):559–61. PMID: 8614534. DOI: 10.1212/wnl.46.2.559.
48. Cusimano M., Bilbao J., Cohen S. Hypertrophic brachial plexus neuritis: a pathological study of two cases. *Ann Neurol* 1988;24(5):615–22. PMID: 3202614. DOI: 10.1002/ana.410240505.
49. Rydevik B., Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, gradual experimental nerve compression. *Scand J Plast Reconstruct Surg* 1977;11:179–87. PMID: 609900. DOI: 10.3109/02844317709025516.
50. Rydevik B., Lundborg G., Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood flow. An in vivo study on rabbit tibial nerve. *J Hand Surg* 1981;6(1):3–12. PMID: 7204915. DOI: 10.1016/s0363-5023(81)80003-2.
51. Belsole R., Lister G., Kleinert H. Polyarteritis: a cause of nerve palsy in the extremity. *J Hand Surg (Am)* 1978;3(4):320–5. PMID: 28350. DOI: 10.1016/s0363-5023(78)80031-8.

Вклад авторов

Д.С. Дружинин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.С. Наумова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

С.С. Никитин: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Н.Н. Спирин: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Authors' contributions

D.S. Druzhinin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

E.S. Naumova: data analysis and interpretation, article writing;

S.S. Nikitin: verification of critically important intellectual content, final approval of the article before publication;

N.N. Spirin: verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Дружинин/D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

Е.С. Наумова/E.S. Naumova: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.01.2018. **Принята к публикации:** 13.02.2019.

Article received: 09.01.2018. **Accepted for publication:** 13.02.2019.

Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы

С.С. Никитин^{1,2}, Л.М. Борискина^{2,3}

¹Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»; Россия, 117478 Москва, Каширское шоссе, 24/15;

³«Клиника Центральная» ООО «Нормодент-Центр»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 13/13

Контакты: Лидия Михайловна Борискина boriskina.lidiya@gmail.com

Сегодня высокодозная терапия иммуноглобулинами человека получает все большее распространение в лечении болезней нервной системы. Эффективность и безопасность использования иммуноглобулинов доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, синдромом Гийена–Барре, мультифокальной моторной нейропатией, что отражено в систематических обзорах. Обсуждаются вопросы о дозах, интервалах и продолжительности лечения и необходимости повторных инфузий при этих состояниях. Использование высокодозной терапии иммуноглобулинами является опцией при миастенических кризах и обострениях миастении гравис, синдроме ригидного человека, а также терапией 2-й линии при дерматомиозите и в некоторых случаях при полимиозите. Применение иммуноглобулинов при рассеянном склерозе, миозите с включениями, резистентной эпилепсии остается не до конца обоснованной. В обзоре обсуждается эффективность высокодозной терапии иммуноглобулинами в неврологии на основании информативных исследований, с учетом основных критериев выбора препарата для адекватной внутривенной иммунотерапии.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Гийена–Барре, мультифокальная моторная нейропатия, дерматомиозит, эпилепсия, аутоиммунные расстройства

Для цитирования: Никитин С.С., Борискина Л.М. Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):32–51.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-32-51

Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature

S.S. Nikitin^{1,2}, L.M. Boriskina^{2,3}

¹Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 117478, Russia;

³“Normodent Center” «Clinic Central» Build 13, 13 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Today intravenous immunoglobulins are used increasingly in the management of patients with neurological conditions. The efficacy and safety of intravenous immunoglobulins treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Guillain–Barre syndrome and multifocal motor neuropathy have been established in randomized controlled trials and declared in systematic reviews. There are discussions about the dose, timing, duration and necessity of repeated infusions in these disorders. The intravenous immunoglobulins treatment is an option in myasthenia gravis crisis and exacerbations the disease, stiff-person syndrome, a second-line therapy in dermatomyositis and some patients with polymyositis. The use of intravenous immunoglobulins in patients with multiple sclerosis, inclusion body myositis, resistant epilepsy is not finally proved. The review discussed the data of immunoglobulins efficacy in neurological disorders based on informative studies with an emphasis on the main criteria for choosing a drug for effective high-dose intravenous immunotherapy.

Key words: intravenous immunoglobulin, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain–Barre syndrome, multifocal motor neuropathy, dermatomyositis, multiple sclerosis, epilepsy, autoimmune disorders

For citation: Nikitin S.S., Boriskina L.M. Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):32–51.

Введение

Широкое клиническое применение иммуноглобулина (ИГ) человека стало возможным после того, как Е. Cohn в 1940 г. предложил метод фракционирования белков плазмы крови. Для получения ИГ в про-

мышленных масштабах сегодня применяется усовершенствованный метод Кона [1, 2]. Первоначально ИГ использовали только для внутримышечного введения [3], поскольку все попытки внутривенного применения заканчивались неудачно. Однако инъекция в мышцу

дает низкую скорость поступления препарата в системный кровоток, а также при этом значительная часть активного вещества разрушается в месте введения. Основной проблемой при попытке внутривенного применения было образование агрегатов из-за активации Fc-фрагмента ИГ при производстве и, как следствие, запуска работы системы комплемента. Только в 70–80-х годах были разработаны способы обработки плазмы, позволяющие избежать активации Fc-фрагмента молекулы ИГ и сделать препарат безопасным для внутривенного введения [4, 5]. Это явилось поворотным технологическим моментом и началом нового этапа в использовании ИГ в медицине. Основными показаниями к назначению ИГ стали первичный и вторичный иммунодефицит (после радио- и химиотерапии в онкологии, иммуносупрессии при трансплантации тканей, потере белков плазмы при кровотечениях, массивных ожогах, некоторых паразитарных заболеваниях) [2, 6]. В последующем были предложены схемы высокодозной терапии внутривенными ИГ (ВВИГ) [7]. Сегодня опубликованы результаты плацебо-контролируемых исследований по эффективности ВВИГ для ряда болезней периферической нервной системы и мышц, при которых ИГ стал препаратом терапии первой линии. Однако для некоторых редких аутоиммунных поражений нервной системы эффективность ВВИГ ограничивается клиническими наблюдениями, так как для оценки достоверности результата число наблюдаемых пациентов недостаточно. Несмотря на это, невозможно недооценивать важность отдельных сообщений и открытых исследований ВВИГ [8].

Цель настоящего обзора — рассмотреть опыт применения ВВИГ со времени внедрения метода в практику при основных неврологических нозологиях (табл. 1), а также предоставить данные об основных критериях, которые должен учитывать врач при выборе препарата ИГ среди всех существующих форм на фармацевтическом рынке.

В предлагаемом обзоре неслучайно приводятся источники литературы старше 10 лет, так как это были единственные сообщения с результатами, которые в последующем не пересматривались и неоднократно цитировались.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Самое большое число исследований по эффективности применения ВВИГ в неврологической практике относится к использованию препарата при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). Распространенность ХВДП среди взрослых составляет 1,0–1,9 на 100 тыс. человек у взрослых [9] и 0,48 на 100 тыс. у детей [10]. Исследования I уровня доказательности подтверждают, что ВВИГ эффективна для длительного лечения ХВДП. Доза, частота и продолжительность терапии зависят

Таблица 1. Основные неврологические заболевания, для лечения которых применяется внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулинами

Table 1. Main neurological diseases for which treatment intravenous high-dose immunoglobulin therapy is applied

Группа неврологических болезней Group of neurological diseases	Нозологическая форма Nosological form
Периферические нейропатии Peripheral neuropathy	• хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; • синдром Гийена–Барре Guillain – Barre syndrome; – острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; – острая моторная аксональная полинейропатия; acute motor axonal polyneuropathy; – острая моторно-сенсорная аксональная полинейропатия; acute motor-sensory axonal polyneuropathy; – синдром Миллера Фишера; Miller Fisher syndrome; – энцефалит Бикерстаффа; Bickerstaff encephalitis; • мультифокальная моторная нейропатия; multifocal motor neuropathy; • парапротеинемическая нейропатия, ассоциированная с IgM paraproteinemic neuropathy associated with IgM
Болезни нервно-мышечной передачи Neuromuscular transmission diseases	• миастения гравис; myasthenia gravis; • миастенический синдром Ламберта–Итона myasthenic Lambert–Eaton syndrome
Идиопатические воспалительные миопатии Idiopathic inflammatory myopathies	• дерматомиозит; dermatomyositis; • полимиозит; polymyositis; • миозит с тельцами включений inclusion body myositis
Другие аутоиммунные поражения нервной системы Other nervous system autoimmune disorders	• синдром ригидного человека; stiff-person syndrome; • рассеянный склероз multiple sclerosis
Эпилепсия Epilepsy	• синдром Леннокса–Гасто, синдром Веста; Lennox–Gasto syndrome, West syndrome; • энцефалит Расмуссена; Rasmussen encephalitis; • синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome

от состояния пациента, характера течения болезни и ответа на лечение. Сегодня недостаточно данных по сравнительному анализу эффективности таких известных методов лечения ХВДП, как ВВИГ, кортикостероидная терапия, плазмаферез и иммунодепрессанты [11].

В 2 исследованиях I уровня доказательности и в 2 работах II уровня сравнивали ВВИГ с плацебо при лечении ХВДП [12–15]. В перекрестном исследовании I уровня 117 пациентов получали нагрузочную дозу 2 г/кг, а затем 1 г/кг ВВИГ или плацебо (альбумин) каждые 3 нед [12]. Пациентов переводили на альтернативное лечение в случае ухудшения состояния или при отсутствии улучшения в ходе исследования. Участники, которые полностью прошли 24 нед лечения 1-го периода испытания, были повторно распределены по группам для однократной процедуры ВВИГ или введения плацебо. Первичной конечной точкой было улучшение показателя на 1 балл или более по шкале INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score). По сравнению с плацебо улучшение состояния отмечено в группе ВВИГ (21 и 54 % соответственно, $p = 0,0002$). Четыре пациента выбыли из исследования. Нежелательные эффекты (НЭ) чаще возникали в группе ВВИГ, чем плацебо (55 и 17 % соответственно), однако представленность НЭ (наиболее часто головная боль, гипертермия, повышение артериального давления) была небольшой и одинаковой в обеих группах [12].

В другом исследовании I уровня доказательности принимали участие 53 пациента с ХВДП, не получавшие ранее лечения, которых также распределили в группы ВВИГ или плацебо. В первой группе вводили ВВИГ в дозе 1 г/кг на 1, 2 и 21-й дни наблюдения [13]. Первичным результатом было изменение на 42-й день средних показателей силы мышц по модифицированной шкале оценки мышечного дефицита (MRC, Medical Research Council). У получавших ВВИГ показатель увеличился на 0,63, а в группе плацебо уменьшился на 0,1 ($p = 0,006$) относительно исходных данных.

В 2 исследованиях II уровня при сравнении ВВИГ с плацебо преимущество терапии ВВИГ сопоставимо с результатами исследований I уровня [14, 15]. В двойном слепом исследовании II уровня ВВИГ сравнивали с пероральным приемом преднизолона. Для этого 32 пациента были распределены на группы: получавшие сначала ВВИГ, а затем преднизолон, и те, у которых назначение кортикостероида предшествовало ВВИГ [16]. Доза преднизолона составляла 60 мг/сут с последующим постепенным снижением в течение 6 нед до 10 мг/сут, доза ВВИГ — 2 г/кг в течение 1–2 сут. У 24 больных, закончивших курс лечения в ходе исследования, отмечено улучшение состояния относительно исходного независимо от того, в какой группе они оказались. При подведении итогов отмечено, что исследование не ставило своей целью оценить равнозначность выбранных способов лечения.

При использовании ВВИГ в качестве терапии 1-й линии при ХВДП используются ИГ разных производителей. В частности, продолжаются активные исследования по эффективности 5 % и 10 % октагам при болезнях периферических нервов [17]. С 2011 г. обязательным этапом производства препарата октагам стало проведение хроматографии с удалением активированного фактора XI, что обеспечивает снижение НЭ. Это было доказано пострегистрационным надзором за безопасностью (PASS, Post-Authorization Safety Surveillance) у 2 тыс. пациентов, получивших не менее 20 тыс. доз 5 % или 10 % октагама [18]. Октагам представлен широким спектром дозировок, что позволяет рационально использовать препарат и предлагать разные схемы лечения (табл. 2). Доступность ИГ в концентрации 10 % снижает в 2 раза нагрузку объемом по сравнению с 5 % раствором, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек, риском тромбоэмболии, беременных, пожилых больных и в случаях, требующих ограничения объема инфузии [19].

Таблица 2. Лекарственные формы препарата октагам

Table 2. Trading forms of octagam

Октагам 5 % Octagam 5 %	мл ml	20	50	100	200
	г g	1	2,5	5	10
Октагам 10 % Octagam 10 %	мл ml	20	50	100	200
	г g	2	5	10	20

Сегодня в литературе приводятся разные схемы назначения ВВИГ при ХВДП. Остается актуальной стандартная доза 0,4 г/кг/сут, 2–5 дней (2 г/кг на курс). В последующем введение повторяют в той же или уменьшенной дозе, обычно 1 г/кг, с интервалом в 1 мес или с индивидуальной периодичностью [20, 21]. Клиническое улучшение обычно наблюдается через 7–10 дней после инфузии, а продолжительность эффекта не превышает 40 дней, что совпадает со временем циркуляции введенного ИГ в крови. При выборе дозы и интервала терапии ВВИГ единственным критерием является состояние пациента. В случаях, когда проведение нескольких курсов ВВИГ не дает желаемого результата, рекомендуется изменить схему лечения или прекратить использование препарата.

Заслуживают внимания и другие предложенные схемы назначения ВВИГ при ХВДП. Например, 0,8 г/кг 1 раз в неделю или по 0,4 г/кг 1 раз в месяц в комбинации с предварительным курсом плазмафереза [22]; комбинация ВВИГ и глюкокортикостероидов — 1 нед ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела, затем по 1 г/кг массы

тела и 1,0 г метилпреднизолона в течение 18 нед. На фоне предложенной комбинации способов лечения отмечалось быстрое улучшение и ремиссия в течение года [21].

Последние данные по эффективности 5 % и 10 % раствора препарата октагам представлены в исследовании S. Wietek, которое включало результаты 4 неинтервенционных пострегистрационных наблюдений PASS в период с июня 2011 г. по март 2014 г. [18]. Представлены данные 2397 пациентов, из которых 260 (11,2 %) получали октагам по неврологическим показаниям, причем у 58 (22,3 %) из них диагностирована ХВДП (средний возраст 64,6 года, от 18 до 88 лет). В ходе исследования пациенты с ХВДП получили 813 инфузий со средним интервалом между курсами 4,5 нед. Средняя доза на курс составляла 0,8 г/кг (среднесуточная доза 0,3 г/кг). Из 58 пациентов оценка состояния за длительный период наблюдения проведена у 41: в 81,1 % состояние стабилизировалось, в 16,6 % достигнуто клиническое улучшение и только у 2,3 % больных даже на фоне лечения состояние продолжало ухудшаться. Частота НЭ в рассматриваемых случаях составила 0,7 % [18].

В ряде случаев несоответствие основным и поддерживающим критериям затрудняет диагностику ХВДП. На основании обследования и лечения 19 пациентов с подозрением на ХВДП, из которых у 13 введение ВВИГ дало положительный эффект, высказано мнение, что выбранный способ терапии в подобных случаях является потенциально оправданной стратегией выявления реагирующих на ВВИГ больных, которым в конечном итоге устанавливается диагноз ХВДП [23].

Синдром Гийена–Барре

Данная патология поражает чаще взрослое население, пик заболеваемости приходится на 50–70 лет. Классификация синдрома Гийена–Барре (СГБ) включает несколько основных форм в зависимости от характера поражений: острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), а также синдром Миллера Фишера (офтальмоплегия, мозжечковая атаксия и арефлексия). СГБ является самоограничивающимся заболеванием, которое обычно прогрессирует в течение от 10 сут до 4 нед. В 40 % развивается дыхательная недостаточность из-за слабости дыхательной мускулатуры и требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Через 2–4 нед, как правило, начинается спонтанное восстановление, и 80 % больных уже через 3 мес могут самостоятельно передвигаться. До 20 % взрослых имеют остаточный моторный и сенсорный дефицит. Смертность при современной высококвалифицированной медицинской помощи достигает 1–3 %, к группе риска в первую очередь относятся пациенты старшей возрастной категории [11, 24].

До недавнего времени основным способом лечения СГБ был плазмаферез. На основании ряда обширных плацебо-контролируемых исследований показано, что плазмаферез сокращает время до появления первых признаков восстановления, время восстановления ходьбы без поддержки и время нахождения на ИВЛ [25–28].

По мере внедрения в практику ВВИГ клинические наблюдения и пилотные исследования показали, что раннее назначение ВВИГ эффективно при лечении тяжелых форм СГБ. На основании первых результатов рандомизированных проспективных исследований по сравнению плазмафереза и ВВИГ, опубликованных в 1992 г., выдвинуто предположение о большой эффективности ВВИГ. Необходимо отметить, что от 25 до 34 % пациентов в обеих группах реагировали на терапию недостаточно [29]. Через 2–3 нед после лечения до 10 % пациентов перенесли рецидив с положительным ответом на возобновление терапии, что служит доказательством эффективности ВВИГ при сохраняющейся активности процесса [30]. Неблагоприятными прогностическими факторами при СГБ являются предшествующая желудочно-кишечная или цитомегаловирусная инфекция, возраст старше 50 лет, а также оценка менее 40 баллов по шкале MRC в начале лечения [25–28, 31].

Особого внимания заслуживает международное многоцентровое исследование, в котором приняли участие более 300 больных с тяжелой формой СГБ. Пациенты были разделены на 3 группы: получавшие плазмаферез, ВВИГ или комбинацию обоих методов. Кривые восстановления во всех 3 группах оказались практически идентичны. Дополнительный эффект от последовательного применения обоих методов лечения был незначительным [32, 33]. Проведенное в 2016 г. сопоставление эффективности плазмафереза и ВВИГ у пациентов с СГБ при анализе 14 исследований, удовлетворяющих критериям информативности, достоверных различий не выявило [34]. Наоборот, в небольшом рандомизированном одноцентровом исследовании 3 групп из 45 пациентов обнаружено, что эффективность применения комбинации плазмафереза и ВВИГ превосходит применение этих методов по отдельности [35].

Несмотря на единую точку зрения по отсутствию эффективности кортикостероидов и, соответственно, нежелательности их назначения при СГБ, проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, не выявившее увеличения эффекта ВВИГ при одновременном введении высоких доз кортикостероидов (5 сеансов по 500 мг) у 112 больных [36].

Остается открытым вопрос о целесообразности повторного применения ВВИГ при отсутствии улучшения или предпочтительного использования плазмафереза в качестве альтернативного метода лечения.

В отдельном исследовании проанализировали содержание общего сывороточного ИГ класса G (IgG) до и через 2 нед после инфузии ВВИГ, а также сопоставили повышение IgG с терапевтическим эффектом от терапии через 6 нед. На основании результатов, полученных у 174 пациентов, показано, что изменение общего сывороточного IgG сильно варьирует, и чем меньше его концентрация после лечения, тем хуже исход [37]. Данное наблюдение указывает на возможную роль серийных измерений IgG для обоснования выбора дозы ВВИГ при повторном введении.

Представлены данные 3 пациентов с аксональной формой СГБ (2 с ОМАН и 1 с ОМСАН), которые через 4 нед после первого курса ВВИГ, проведенного на ранних сроках болезни, по-прежнему нуждались в ИВЛ [38]. Повторный курс ВВИГ через 5–7,3 нед после поступления привел к улучшению состояния, и уже через 3–5 дней после последней инфузии пациенты смогли дышать самостоятельно, а также значительно уменьшилась выраженность вегетативных симптомов. Данное наблюдение оправдывает повторные курсы ВВИГ при тяжелых формах СГБ. В настоящий момент в Нидерландах продолжается исследование по эффективности и целесообразности повторных курсов ВВИГ у пациентов с тяжелыми формами СГБ (SID-GBS trial, Netherlands Trial Register NTR2224), у которых первый цикл ВВИГ в дозе 2 г/кг не дал желаемых результатов [39].

В целом Кокрановский обзор подтвердил равноценность ВВИГ и плазмафереза, но при этом, согласно данным ряда исследований, эффективность выбранного способа лечения все же может варьировать у пациентов с разными формами СГБ [40].

Контролируемое исследование по определению дозы ВВИГ продемонстрировало, что назначение курса в дозе 0,4 г/кг массы тела в течение 6 сут (2,4 г/кг на курс) улучшило состояние пациентов на ИВЛ в отличие от курса по 0,4 г/кг в течение 3 сут (1,2 г/кг на курс) [27]. В другом исследовании период времени восстановления ходьбы с опорой в на фоне дозы 2,4 г/кг составил около 86 сут, в то время как при приеме 1,2 г/кг этот период составил до 152 сут [76]. В этих 2 исследованиях, включавших 24 пациента с СГБ (серопозитивных по анти-GM1-антителам), те, кто получал ВВИГ ($n = 10$), выздоравливали быстрее по сравнению с теми, кому проводили плазмаферез ($n = 14$) [41]. Ретроспективные данные 54 пациентов показали, что частота рецидивов после ВВИГ не выше, чем после плазмафереза [42]. НЭ, связанными с ВВИГ, являются аллергические реакции, головная боль, рвота, кожная сыпь, протеинурия, а в отдельных случаях — инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии и нефротический синдром. Предварительная терапия стероидами не улучшает переносимость ВВИГ при СГБ [43].

Таким образом, показания к лечению ВВИГ взрослых пациентов с СГБ, неспособных самостоятельно

ходить, подтверждаются данными I уровня доказательности. Вопрос о том, следует ли назначать ВВИГ пациентам с легкими нарушениями, которые могут передвигаться без посторонней помощи, остается недостаточно освещенным данными научно обоснованных исследований. У пациентов, не отвечающих на лечение, с незначительным увеличением общего сывороточного IgG на фоне терапии может быть назначен повторный курс ВВИГ.

Отдельного рассмотрения требует применение ВВИГ у детей с СГБ. Первые сообщения о применении ИГ у детей появились почти одновременно с сообщениями о лечении взрослых [44, 45]. Сегодня имеются многочисленные отдельные исследования и серии наблюдений, посвященные лечению детей с использованием ВВИГ, однако выводы относительно терапевтического эффекта были по большей части получены из исторического сравнения с более ранними пациентами или данными литературы [46, 47]. J. Yata и соавт. провели открытое проспективное исследование ВВИГ на основании валидизированного балла по шкале Хьюза у 11 детей. Среднее время до улучшения хотя бы на 1 балл составило 10 дней от начала лечения. После ВВИГ состояние 72 и 81 % пациентов улучшилось на 1 балл в течение 2 и 4 нед соответственно; у 30 и 64 % улучшение отмечено как минимум на 2 балла через 2 и 4 нед соответственно [48]. Эти данные практически идентичны результатам другого исследования с участием 51 ребенка [8], и они оказались намного лучше, чем у взрослых [49]. Представлено только одно контролируемое исследование, в котором подтверждена эффективность ВВИГ у 9 детей, получивших полный курс лечения, по сравнению с 9, не получавшими данную терапию [50]. В другом исследовании дети, получавшие ВВИГ, выздоравливали быстрее, чем те, кому проводили плазмаферез. Лечение назначали ведущие специалисты в соответствии с опытом и личными предпочтениями, что приводило, возможно, к распределению более тяжелых случаев в группу плазмафереза [51]. В ретроспективных исследованиях детей с самыми тяжелыми неврологическими проявлениями, признаками аксонального повреждения и потребностью в ИВЛ часто не обнаруживали ожидаемого эффекта от ВВИГ или плазмафереза [52–54].

При лечении детей с СГБ некоторые авторы вводили ВВИГ не в стандартной дозе (0,1 г / кг в течение 5 дней), рекомендованной для других иммунологических заболеваний у детей и взрослых, а в дозе 1 г/кг в течение 2 дней и 2 г/кг в течение 1 дня. Эти открытые наблюдения указывают на удивительно быструю регрессию симптомов, подтверждая преимущество такого режима дозирования [55–57]. Данные результаты были проверены в проспективном рандомизированном исследовании, которое, однако, не выявило различий в скорости выздоровления у детей, получавших суммарную дозу 2 г/кг массы тела ВВИГ в течение

2 или более 5 дней. Дополнительным выводом было то, что дети, чье лечение проходило в течение более короткого периода, чаще страдали кратковременными рецидивами. Раннее назначение ВВИГ у детей, которые могли ходить без посторонней помощи, привело к несколько более быстрому улучшению, но не уменьшило тяжесть заболевания [49]. Тем не менее у детей, которым грозит утрата способности ходить, оправдано проведение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней.

Мультифокальная моторная нейропатия

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) относится к аутоиммунным поражениям периферических нервов и характеризуется прогрессирующими, ассиметричными парезами дистальных отделов конечностей (чаще рук). При обследовании выявляются множественные блоки проведения по двигательным волокнам при отсутствии клинических и нейрофизиологических сенсорных нарушений. Наличие антител к ганглиозиду GM1 типа ИГ класса М (IgM) не относится к критериям постановки диагноза, но является дополнительным диагностическим признаком у 30–80 % пациентов. ММН встречается в 10 раз реже ХВДП. Терапия глюкокортикоидами и плазмаферез неэффективны и даже могут привести к ухудшению. Эффективность циклофосфида наблюдалась у 70 % исследованных пациентов, но препарат обладает выраженной токсичностью [58].

В многочисленных неконтролируемых исследованиях при введении ВВИГ у пациентов с ММН с аутоантителами IgG и IgM к ганглиозиду GM1 показано, что до 80 % пациентов имели временное улучшение и около 60 % пациентов получали долговременный эффект с увеличением силы мышц в ответ на повторные, обычно ежемесячные инфузии ВВИГ. Большинство исследований продемонстрировали клинические эффекты в течение нескольких дней уже после первой инфузии. Эффект сохранялся 4–6 нед, а у некоторых пациентов даже до нескольких месяцев. Имеются сообщения об отдельных случаях полного выздоровления после одного или нескольких циклов терапии. Не получено данных о корреляции выраженности и длительности терапевтического эффекта с уровнем антител до и на фоне лечения с исходным [59, 60], а также с возрастом дебюта и продолжительностью ММН.

В рандомизированном контролируемом исследовании II уровня [61] 19 пациентов с ММН были распределены на группы получения ВВИГ в дозе 0,5 г/кг/сут в течение 5 дней или плацебо в течение 3 мес. Пациенты, не отвечавшие на лечение в одной из групп, переводились на альтернативное лечение еще на 3 мес с окончательной оценкой результата после всего курса. Первичной конечной точкой было улучшение показателей по шкале MRC через 4 мес. Из 9 пациентов, получавших ВВИГ, 7 ответили на лечение по сравнению с 2 больными с улучшением состояния в группе

плацебо из 9 человек ($p = 0,03$). Легкие НЭ обнаружены только в группе ВВИГ. Анализ в подгруппах показал более высокую эффективность у пациентов, которые в прошлом получали ВВИГ, по сравнению с теми, которые никогда не получали ИГ до начала исследования (8 из 9 пациентов с предшествующим лечением ВВИГ ответили на лечение по сравнению с 5 из 9 без предшествующей терапии). В перекрестном исследовании II уровня было зарегистрировано 16 пациентов, которым вводили плацебо или ИГ внутривенно по 0,4 г/кг в течение 5 сут. Первичный эффект от лечения оценивали по изменению силы мышц через 28 сут по модифицированной шкале NDS (Neurologic disability scale), а вторичную конечную точку определяли по силе сжатия кисти, изменению блока проведения при нейрофизиологическом исследовании и субъективной оценке состояния пациента. Все пациенты завершили исследование, 13 из 16 имели легкие НЭ. Показатели по шкале NDS улучшились на $6,7 \pm 3,3$ балла у пациентов, получавших ВВИГ, и ухудшились на $2,1 \pm 3,0$ балла у получавших плацебо ($p = 0,038$). Все вторичные показатели исхода терапии улучшились в группе ВВИГ: 11 из 16 пациентов сообщили об улучшении и ни одного сообщения не было в группе плацебо [62].

В небольшом перекрестном исследовании II уровня 5 пациентов получали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут или плацебо в течение 5 сут. Первичным критерием оценки результата лечения было нарастание силы через 28 дней в 2 мышцах по шкале MRC ($p < 0,05$) [63].

J. Leger и соавт. опубликовали плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование с участием 19 пациентов; из 9 получавших ВВИГ 7 пациентов ответили на терапию, тогда как в группе плацебо улучшение отмечено лишь в 2 из 9 наблюдений ($p = 0,03$). Эффективность ВВИГ отмечена только при ежедневной оценке двигательной активности, однако не отразилась на результатах тестирования по шкале MRC, электрофизиологических параметрах или на титре IgM анти-GM1 [61]. Другие 3 плацебо-контролируемых исследования также продемонстрировали значительную эффективность ВВИГ у 60–100 % пациентов с ММН [62–64].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании III фазы, которое длилось более 15 мес, 44 пациента с ММН получали стандартную дозу 2 г/кг ВВИГ каждые 2–4 нед. Исследование включало 5 курсов за 12 нед: 3 курса были плацебо-неконтролируемыми с назначением ВВИГ, 2 – слепыми контролируемыми с распределением пациентов на группы ВВИГ или плацебо. Пациенты на фоне приема ВВИГ показали значительное увеличение силы сжатия кисти. Исследование поддержало текущую рекомендацию о применении ВВИГ в качестве терапии первой линии для ММН [65], а также легло в основу для рекомендаций Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA,

Food and Drug Administration) по лечению ММН в 2013 г. [66].

Долгосрочный эффект терапии ВВИГ также изучали в нескольких исследованиях в течение ряда лет. В результате выявлено очевидное нарастание силы тестируемых мышц после введения 2 г/кг массы тела в течение 5 дней. Тем не менее в последующие 4–8 лет непрерывной терапии в дозе 7–48 г/кг/нед наблюдалось прогрессирующее повреждение аксонов вовлеченных нервов и клиническое ухудшение [67–69]. Влияние ВВИГ на состояние исходно измененных периферических нервов было показано в исследовании, где на фоне проведения 5 курсов терапии в дозе 2 г/кг было отмечено уменьшение площади поперечного сечения по данным ультразвукового исследования [70].

В то же время S. Vucic и соавт. задокументировали клиническое и электрофизиологическое улучшение у пациентов, которые после курсов ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней ежемесячно 3 мес в дальнейшем получали поддерживающую терапию в течение 3,5–12 лет со средней поддерживающей дозой 1,63 г/кг/мес [71]. Авторы высказали мнение, что лучший результат зависит от значительно более высокой поддерживающей дозы ВВИГ. В недавних небольших проспективных исследованиях показано, что ВВИГ можно заменить подкожным введением ИГ. У 6 из 7 пациентов при систематическом увеличении дозы подкожного введения ИГ с 0,1–1,1 до 1,2 г/кг и 2 г/кг/мес за 6 мес наблюдалось улучшение [72].

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/Общества периферической патологии нервной системы (European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) по лечению по ММН ВВИГ – терапия первого выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями, рекомендуемая доза 2 г/кг в течение 2–5 дней. Если начальная терапия ВВИГ эффективна, следует рассмотреть повторное проведение терапии ВВИГ. Частота введения должна быть адаптирована к индивидуальным потребностям пациента, обычно 1 г/кг каждые 2–4 нед или 2 г/кг каждые 4–8 нед. В случае недостаточной эффективности ВВИГ следует рассмотреть возможность применения иммуносупрессантов, таких как циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, интерферон бета-1а или ритуксимаб [73].

Таким образом, ВВИГ может быть рекомендована в качестве основной и долгосрочной терапии ММН на основании серии рандомизированных контролируемых исследований с участием 78 пациентов. Однако следует помнить, что 30 % больных могут не отвечать на терапию. В случаях неэффективности лечения показано применение иммунодепрессантов, возможно, в комбинации с ВВИГ. Циклофосфамид также эффективен для этого заболевания, однако препарат следует использовать с большой осторожностью из-за его потенциально серьезного накопительного эффекта.

Парапротеинемическая нейропатия, связанная с IgM, и моноклональная гаммапатия

Такие состояния, как парапротеинемия и моноклональная гаммапатия, могут приводить к появлению хронических симптомов из-за продукции антинейронных антител, которые трудно отличить от проявлений ХВДП, аксональной сенсомоторной полинейропатии или чисто сенсорной нейропатии. Клиническая картина обычно не коррелирует с типом выявляемых антител. Чаще всего определялись антитела IgM против миелинассоциированного гликопротеина MAG, но также и против сульфатидов [67].

Результаты оценки плазмафереза при полинейропатии с моноклональной гаммапатией были разочаровывающими, однако следует оговориться, что продолжительность терапии, вероятно, была слишком короткой [8]. Недостаточно данных для оценки роли ВВИГ в лечении парапротеинемической нейропатии, связанной с IgM (уровень V) [11].

В 1996 г. M. Dalakas и соавт. впервые опубликовали результаты двойного слепого перекрестного исследования I уровня доказательности с включением данных 22 пациентов с парапротеинемической нейропатией, связанной с IgM, которые были рандомизированы для получения либо ВВИГ в дозе 2 г/кг, либо плацебо [74]. В первичной конечной точке через 2 нед по шкале INCAT не было выявлено достоверных различий между группами. В исследовании II уровня оценивали данные 11 больных [75], которые получали ВВИГ в дозе 2 г/кг или плацебо в течение 3 мес. По шкале MRC и другим показателям исхода за период лечения не было выявлено существенных различий между группами. Таким образом, основываясь на 1 исследовании I уровня и 1 исследовании II уровня, можно предположить, что ВВИГ неэффективен для лечения нейропатии, связанной с парапротеином IgM. Для вынесения однозначного суждения необходимы дополнительные исследования с участием большего числа пациентов. В другом плацебо-контролируемом исследовании 10 из 22 пациентов ответили в течение короткого периода времени на ВВИГ [74]. X. Mariette и соавт. выполнили рандомизированное исследование и не выявили убедительных признаков эффективности ВВИГ (успех был отмечен только у 1 из 10 пациентов); и наоборот, 8 из 10 пациентов хорошо ответили на альтернативную терапию интерфероном альфа [76]. Однако эти авторы не смогли воспроизвести тот же положительный результат спустя несколько лет в другом плацебо-контролируемом исследовании. Сегодня стандартом лечения MAG-ассоциированных полинейропатий считается терапия ритуксимабом.

По заключению EFNS/PNS использование ВВИГ в качестве стандартной терапии IgM-парапротеинемических демиелинизирующих нейропатий не рекомендуется, а при полинейропатиях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией IgM, его следует рассматривать с большой осторожностью [73].

Аутоиммунное поражение нервно-мышечной передачи

Миастения гравис (МГ) проявляется динамической патологической мышечной утомляемостью, глазодвигательными, бульбарными и дыхательными нарушениями в ответ на введение антихолинэстеразных препаратов. В основе патогенеза МГ лежит доказанная роль антител к ацетилхолиновым рецепторам (АЦХ-рецепторам). Снижение концентрации антител к кроличьим моноклональным антителам (rabbit monoclonal antibody, RAX) после проведения плазмафереза или иммуносупрессии приводит к улучшению состояния [8].

Основываясь на известных патогенетических механизмах развития МГ, попытки лечения ВВИГ делали еще 80-х годах XX в. А. Fateh-Moghadam и соавт. лечили 3 пациентов с генерализованной МГ с помощью ВВИГ, содержащих ИГ из подкласса 7S, и 1 пациента — с помощью ВВИГ, содержащих ИГ из подкласса 5S. Эффективность оценивали по снижению уровня антител к АЦХ-рецепторам и уменьшению клинических проявлений. Улучшение отмечено только у получавших терапию 7S-ВВИГ [77]. Исследование G. Ippoliti и соавт. показало улучшение на 1–3 балла по шкале Oosterhuis у 6 из 7 пациентов с умеренными проявлениями МГ и очевидными симптомами в покое, однако концентрация антител к АЦХ-рецепторам не изменилась. У этих пациентов не было улучшений на фоне приема азатиоприна (100–175 мг) или преднизолона (50–125 мг) [78]. Изменение концентрации антител к АЦХ-рецепторам также было незначительным в исследованиях E. Arsura и соавт. и F. Balzereit и соавт. в 1986 г. Однако 11 из 12 пациентов с тяжелой острой генерализованной МГ отметили улучшение в течение нескольких дней после инфузии ВВИГ на 2–4 балла по клинической шкале Oosterhuis [79, 80]. Между тем P. Gajdos и соавт. [81] пролечили 21 пациента, из которых у 10 было ухудшение состояния. Результаты терапии были интерпретированы как положительные во всех остальных случаях, так как сила мышц увеличивалась как минимум на 20 пунктов по 100-балльной шкале в течение 15 дней или можно было прекратить ИВЛ. V. Cosi и соавт. после курса ВВИГ у 37 пациентов с МГ в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней отмечали улучшение состояния при оценке тяжести миастении по шкале Ossermann, купирование бульбарных нарушений или и то и другое через 12 дней после начала терапии. Любые из вышеперечисленных улучшений наблюдались у 70,3 % и сохранялись до 60 дней у 58,7 % больных. Улучшение на 2 группы вверх по классификации Ossermann было зарегистрировано у 54,1 % пациентов через 12 дней и сохранялось до 60 дней у 37,8 %. Процент пациентов с улучшением достоверно не различался между больными, поступившими на лечение в длительно текущем, резистентном к лекарственной терапии, стабильном состоянии ($n = 26$),

и пациентами, которые начали лечение ВВИГ в состоянии резкого ухудшения МГ ($n = 11$). Ни в одном из наблюдений не было отмечено НЭ при проведении ВВИГ [82]. O. Hilkevich и соавт. наблюдали очевидную стабилизацию состояния и снижение потребности в кортикостероидах и пиридостигмине у 11 пациентов, получавших длительное ежемесячное лечение ВВИГ (в среднем больше 20,3 мес) [83]. Отсутствие эффекта от ВВИГ у 6 пациентов с МГ по результатам M. Uchiyama и соавт. следует рассматривать с учетом того, что пациенты получали гораздо более низкую дозу ВВИГ, чем в других исследованиях [84]. C. Huang и соавт. использовали ВВИГ у 6 пациентов перед проведением тимэктомии с положительным эффектом уже через 3,3 дня и максимальным положительным результатом через 6,5 дня [85].

При сопоставлении плазмафереза и ВВИГ в исследовании J. Ronager и соавт. у 12 больных со стабильно тяжелой МГ показано одинаковое улучшение состояния через 1–4 нед, причем при плазмаферезе эффект наступал немного быстрее [86]. J. Liu и соавт. распределили 40 пациентов с поздним началом МГ в группы получавших плазмаферез, иммуноабсорбцию или ВВИГ. Уровень антител к АЦХ-рецепторам значительно снижался во всех 3 группах, но меньше всего после применения ВВИГ [87]. Улучшение, оцениваемое по изменению силы мышц при МГ, было выше в группе плазмафереза и иммуноабсорбции по сравнению с ВВИГ. В 2016 г. на основании анализа 10 исследований, удовлетворяющих критериям, было показано отсутствие достоверных различий в эффективности плазмафереза и ВВИГ у пациентов с МГ [34].

Согласно данным плацебоконтролируемого двойного слепого исследования L. Zinman и соавт. улучшение МГ наступило через 14 и 28 дней после применения ВВИГ и было значительно выше, чем в контрольной группе, при обострении МГ у пациентов с более высоким исходным показателем по шкале оценки тяжести миастении (QMGs, Quantitative Myasthenia Gravis score) [88].

Миастения гравис у детей. Применение ВВИГ в исследовании T. Sakano и соавт. для лечения глазной формы МГ у девочки 8 лет, которая перестала отвечать на терапию кортикостероидами, показало временный эффект: через 7 мес терапии снова появилось двоение, развился птоз [89]. Симптомы не уменьшались после увеличения дозы ВВИГ. D.N. Hegmann отметили кратковременное улучшение состояния у 3 детей в возрасте от 2 до 13 лет после 2 курсов ВВИГ [90]. Проспективное открытое исследование 10 детей с МГ показало достоверное улучшение симптомов на фоне ВВИГ у 8, однако у 2 детей эффект сохранить не удалось [91]. Лечение транзиторной неонатальной МГ с помощью ВВИГ не показало улучшения состояния относительно наблюдения за спонтанным течением состояния [92, 93].

Терапия внутривенными высокодозными иммуноглобулинами при лечении обострения миастении и миастенических кризов

Использование ВВИГ для купирования обострения миастении и миастенических кризов (МК) дало противоречивые результаты. Улучшение состояния при введении ВВИГ отмечено у 9 из 10 пациентов с МК при отсутствии корреляции между степенью улучшения и возрастом пациента, длительностью болезни и уровнем антител к АЦХ-рецепторам [60]. Попытка купирования МК у 4 пациентов однократными курсами ВВИГ в дозе 0,2–0,4 г/кг в течение 3–5 дней не увенчалась успехом, впрочем, так же как и назначением кортикостероидов [94]. Уменьшение выраженности бульбарных симптомов наблюдалось только после 4–8 процедур плазмафереза. Необходимо отметить, что в цитируемом исследовании плазмаферез начали через 48 ч после ВВИГ, что могло привести к снижению эффекта введения ИГ. В открытом проспективном исследовании у 10 пациентов с тяжелой генерализованной МГ, не отвечающей на высокие дозы кортикостероидов, циклоспорин и азатиоприн, через 6 ± 2 дня после ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией 0,4 г/кг каждые 6 нед удалось не только добиться улучшения состояния, но и его поддержания в течение длительного времени. Тяжесть болезни уменьшилась на $2,5 \pm 0,8$ балла по шкале Osserman в течение года ($p < 0,001$) [95]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. Gajdos и соавт. показали, что при обострении МГ дозы ВВИГ 2 г/кг и 1 г/кг оказались одинаково эффективными [96].

В 3 исследованиях сравнивали эффекты ВВИГ и плазмафереза у пациентов с МК. В проспективном исследовании P. Gajdos и соавт. обследованы 87 пациентов с обострением МГ, которое проявлялось одним из клинических признаков: затруднение глотания, острая дыхательная недостаточность или генерализованная мышечная слабость [97]. Сравнивали группу получавших ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут ($n = 46$, где 23 пациента получали инфузии в течение 3 дней и 23 — в течение 5 дней) с теми, кому проводили 3 курса плазмафереза ($n = 41$). При этом лечение азатиоприном или стероидами продолжалось со 2-й недели после проведения процедур в той дозе, которую пациенты получали до обострения. На 15-й день результат лечения при оценке мышечной силы по шкале QMGs был примерно одинаковым в обеих группах. Причем НЭ наблюдали в группе плазмафереза чаще, чем среди получавших ВВИГ (20 и 2 % соответственно) [97]. В ретроспективном многоцентровом исследовании A. Qureshi и соавт. показано преимущество плазмафереза по сравнению с ВВИГ, что обеспечивало клиническое улучшение, возможность более ранних сроков снятия с ИВЛ и общие положительные результаты через 1 мес [98]. Однако у многих пациентов на фоне

плазмафереза отмечены тяжелые НЭ (было 6 случаев инфекционного поражения, 6 — сердечно-сосудистой недостаточности и 1 — коагулопатии). При исследовании 84 пациентов со средней и тяжелой степенью МГ, получавших лечение ВВИГ или плазмаферез, не выявлено достоверных различий между выбранными способами терапии [99].

По результатам Кокрановского обзора [100] изучали эффективность ВВИГ для купирования тяжелых обострений МГ или лечения хронического течения болезни. По данным 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых были приведены результаты определения краткосрочного эффекта от ВВИГ, сделаны следующие выводы: при обострении МГ по сравнению с плацебо у 66 больных выявлено преимущество ВВИГ; при сопоставлении плазмафереза и ВВИГ у 99 пациентов с МГ через 2–4 нед после проведения курса лечения не выявлено достоверной разницы по эффективности использованных методов терапии; терапия ВВИГ не обнаружила преимуществ по сравнению с назначением кортикостероидов у 33 больных МГ; сопоставление эффекта ВВИГ по схеме 1 г/кг курсами по 1 или 2 дня у 173 пациентов с МГ не выявило достоверных различий.

Таким образом, сегодня нет единого алгоритма лечения МГ. Большие дозы кортикостероидов и иммуносупрессанты остаются основными рекомендуемыми препаратами. Использование ВВИГ для лечения МГ показано:

- у пациентов с МК с риском развития бульбарного паралича или дыхательной недостаточности;
- больных с тяжелой МГ (выше IIb стадии по шкале Ossermann);
- для предоперационной подготовки к тимэктомии пациентов с тяжелой МГ (которая должна проводиться только после стабилизации состояния пациента);
- у пациентов, резистентных к кортикостероидам или имеющих серьезные побочные эффекты на фоне их приема;
- в течение первых 3 мес в случаях необходимости терапии азатиоприном или микофенолатом до появления первых терапевтических эффектов;
- у пациентов с хронической МГ, у которых ответ на иммуносупрессию недостаточный или отсутствует [8].

Введение ИГ также может проводиться подкожно (уровень доказательности IV) [101].

Необходимо отметить, что в последние годы все чаще для лечения МГ рассматриваются препараты на основе моноклональных антител (экулизумаб, ритуксимаб и др.) [102].

Миастенический синдром Ламберта–Итона

В основе патогенеза миастенического синдрома Ламберта–Итона лежит появление аутоантител

к потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа (VGCC). Дисфункция или уменьшение числа этих каналов тормозит пресинаптическое высвобождение ацетилхолина, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и мышечной слабости. У большинства пациентов симптомы заметно уменьшаются при терапии кортикостероидами и азатиоприном. Для оценки положительных эффектов ВВИГ при синдроме Ламберта—Итона было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное перекрестное исследование с участием 9 пациентов, демонстрирующее значительное улучшение мышечной силы на фоне лечения по сравнению с плацебо: максимальный эффект был достигнут через 2–4 нед и продолжался до 8 нед [103–106]. ВВИГ показана для кратковременного лечения пациентов с синдромом Ламберта—Итона при ухудшении состояния, у которых иммунодепрессанты не дали адекватного эффекта или у которых наблюдались угрожающие побочные эффекты на фоне альтернативного лечения. Эффективность долгосрочной терапии ВВИГ при синдроме Ламберта—Итона не доказана.

Описан 1 случай серонегативного синдрома Ламберта—Итона с отсутствием антител к P/Q-VGCC-каналам с положительным эффектом ВВИГ в дозе 2 г/кг продолжительностью до 4 мес и улучшением состояния после 2-го курса в той же дозе [107].

Дерматомиозит и полимиозит у взрослых

Единственное плацебо-контролируемое исследование эффективности ВВИГ у 15 пациентов с дерматомиозитом (ДМ) продемонстрировало значительный эффект в виде нарастания мышечной силы. Первые признаки улучшения проявились через 2 нед после начала терапии, но очевидное улучшение силы отмечено после 2-го или 3-го курса ВВИГ [108]. В пилотном исследовании данных 20 пациентов с ДМ или полимиозитом (ПМ) при лечении разными дозами ВВИГ в течение 4 мес отмечено улучшение у 15 пациентов (75 %), начальные эффекты наблюдались уже после первых 2 курсов ВВИГ. Максимальный терапевтический эффект был зафиксирован после 4-го вливания, клиническое улучшение сохранялось в среднем в течение 1 года [109] и было подтверждено в последующих сообщениях [110]. При выборе ВВИГ в качестве терапии первой линии у 11 пациентов с ПМ или ДМ только у 3 из них наблюдалось увеличение мышечной силы [111]. В другом исследовании у 35 пациентов с ПМ, резистентных к иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, азатиоприн и циклофосфамид), терапия ВВИГ проводилась 4–6 мес в дозе 1 г/кг 2 дня подряд 1 раз в месяц, отмечено увеличение мышечной силы [112]. Из 30 пациентов с ПМ/ДМ с недостаточным ответом на кортикостероиды и иммуносупрессоры в 77 % случаев показан эффект продолжительной терапии ВВИГ в стандартной исходной дозе [113]. Авто-

ры рекомендуют рассматривать пациента как резистентного к терапии ВВИГ, а также переводить на более низкие дозы ИГ не ранее чем через 6 мес после регулярных инфузий ИГ. Следует обратить внимание на то, что продолжительность лечения у 19 и 8 пациентов составила от 2 до 5 лет соответственно.

Подводя итог, можно сказать, что у 66 % пациентов с ДМ/ПМ наблюдался положительный эффект в ответ на ВВИГ в виде нарастания мышечной силы, хотя объективно результат оценки силы проводился не во всех исследованиях. Как и в случае с МГ, результаты исследования эффективности ВВИГ у пациентов с воспалительной миопатией трудно сравнивать, поскольку для оценки эффекта не использовалась единая система оценки.

В свете вышеупомянутых данных терапия ВВИГ может применяться у пациентов с ДМ/ПМ в следующих случаях [108–114]:

- недостаточный эффект от применения глюкокортикоидов и иммуносупрессантов;
- повторное ухудшение состояния, несмотря на адекватные дозы иммунодепрессантов;
- непереносимость иммунодепрессантов.

А также у детей и подростков использование ВВИГ обсуждается в свете минимальных побочных эффектов по сравнению с использованием цитостатиков, особенно с учетом необходимости долгосрочного применения.

Миозит с тельцами включений

При попытке лечения 19 пациентов с миозитом с тельцами включений (МТВ) на фоне использования ВВИГ в неконтролируемом исследовании у 4 наблюдалось временное субъективное увеличение мышечной силы [115]. В 2 контролируемых исследованиях эффективности ВВИГ у пациентов с МТВ не наблюдали объективного нарастания силы, субъективно пациенты чувствовали себя лучше после терапии [116, 117]. Также не выявлено достоверного влияния ВВИГ на течение болезни, но отмечена временная стабилизация функции глотания в ряде случаев. Сходные результаты представлены в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании эффективности ВВИГ при МТВ [117].

Представленные в литературе данные не позволяют рекомендовать использование ВВИГ у пациентов с МТВ в качестве стандартной терапии [113, 114]. В случаях нарушения глотания предлагается проведение 1 курса ВВИГ в дозе 2 г/кг с оценкой эффекта через 2–4 нед. Вопрос о целесообразности повторных инфузий остается открытым.

Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием центральной

нервной системы у молодых людей. Этиология неизвестна, но многочисленные находки указывают на аутоиммунный патогенез. Заболевание характеризуется повторными неврологическими рецидивами, которые обычно переходят в полную ремиссию в течение нескольких дней или недель на начальной стадии. Обычно после 10 лет развития болезни при отсутствии лечения ремиттирующее течение переходит в хроническое вторично-прогрессирующее течение без каких-либо явных обострений примерно у половины пациентов; женщины страдают в 3 раза чаще. Высокая частота эпизодов, неполная регрессия симптомов и множественные очаги демиелинизации при МРТ указывают на плохой прогноз уже в начале заболевания. Разные иммуномодулирующие вещества используются для лечения РС, преследуя 3 цели: сокращение продолжительности эпизодов, уменьшение их частоты, замедление прогрессирования болезни, которая приводит к необратимым изменениям в центральной нервной системе и стойкой инвалидности.

Самые последние и убедительные результаты клинических испытаний показывают, что препараты интерферона, глатирамера ацетата и некоторые новые пероральные лекарственные средства могут уменьшать частоту рецидивов и задерживать прогрессирование заболевания, если лечение начинают уже после первого эпизода. Использование ВВИГ при РС с позиции перечисленных терапевтических целей было изучено только в небольших и/или открытых и отдельных контролируемых исследованиях.

Применение ВВИГ в дозе 0,5 г/кг у 22 пациентов во время рецидива показало кратковременное улучшение у 15 из 22 пациентов в течение 2 нед [119]. В открытых проспективных наблюдениях у пациентов с невритом зрительного нерва, резистентных к стероидам, назначение ВВИГ приводило к улучшению офтальмологических параметров в 78 % случаев [120].

В другом исследовании сравнивали эффективность последовательного назначения ВВИГ в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней ($n = 12$) и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно в течение 3 дней ($n = 5$). Показано недостоверное незначительное улучшение по результатам МРТ у получавших ВВИГ и в конечном итоге никаких различий при оценке по шкале EDSS [121]. В 2 рандомизированных исследованиях пациентов, получавших высокие дозы метилпреднизолона, не показано дополнительного эффекта ВВИГ как при оценке клинических проявлений, так и по данным МРТ [122, 123].

В плацебо-контролируемом исследовании D. Pöhlau и соавт. с назначением ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/мес в течение 24 мес были включены 34 пациента с первично- и вторично-прогрессирующим РС. При оценке результата терапии без разделения пациентов на группы первично- и вторично-прогрессирующего РС показано, что после ВВИГ очередное ухудшение состояния

было через 74 мес, а у получавших плацебо — через 62 мес ($p = 0,04$) [124].

В ряде репрезентативных исследований констатируется отсутствие эффекта ВВИГ с сохранением стойкого неврологического дефицита у пациентов с РС [125–127].

Таким образом, сегодня нет доказательной базы относительно плацебо, чтобы рекомендовать ВВИГ с целью снижения частоты рецидивов и предотвращения развития новых очагов по данным МРТ. Поскольку эффект ВВИГ при лечении РС явно хуже, чем эффект таких иммуномодулирующих веществ, как интерферон и глатирамера ацетат, данный вид терапии не рекомендуется в качестве терапии первой линии при демиелинизирующих заболеваниях головного мозга. Использование ВВИГ можно рассматривать только у пациентов с РС, которые не переносят другие методы лечения с использованием иммуномодулирующих препаратов и у больных с рецидивирующим течением болезни в дозе 0,2 мг/кг/мес (10–15 г/мес). Терапия ВВИГ также может быть рекомендована в постнатальном периоде кормящим матерям, даже несмотря на то, что эффективность лечения доказана только в открытых исследованиях. Назначение ВВИГ не рекомендуется пациентам, страдающим первично- или вторично-прогрессирующим хроническим РС.

Эпилепсия

В 1977 г. появилось сообщение о снижении частоты приступов у детей, получавших ИГ внутримышечно по поводу рецидивирующих инфекций [128]. Вопрос об эффективности ВВИГ при эпилепсии обсуждается с 90-х годов прошлого столетия [129, 130]. Положительный терапевтический эффект был продемонстрирован у 174 из 373 детей с устойчивой к фармакологическому лечению эпилепсией, включенных в 29 исследований. Полная ремиссия судорог в среднем отмечена у 23 % пациентов, а улучшение констатировано у 63 % больных; по данным электроэнцефалографического исследования улучшение отмечено в 45 % случаев. Несмотря на представленные результаты, авторы не сочли возможным утверждать, что ВВИГ является достоверно эффективным способом лечения эпилепсии по сравнению с рутинной терапией. В пользу недоказанности эффективности ВВИГ при судорожных состояниях также свидетельствует обновленный обзор иммунологических основ эпилепсии и возможных эффектов ИГ [131]. Основным аргументом, ограничивающим вынесение суждения об эффективности ВВИГ при эпилепсии, является недостаточное число информативных исследований.

Единственное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности ВВИГ при эпилепсии включало 61 подростка и молодых людей с фокальной, устойчивой к терапии эпилепсией, которые получали в общей сложности 7 инфузий ВВИГ

в течение 6 мес; 18 пациентов получали плацебо, 14 — ВВИГ в дозе 100 мг/кг, 14 — в дозе 250 мг/кг и 15 — в дозе 400 мг/кг за 1 инфузию. Спустя 6 мес у 5 пациентов из группы плацебо и 7 из 40, получавших ВВИГ, отмечалось снижение судорог больше чем на 50 % [132].

Основание для назначения ВВИГ при резистентных эпилепсиях в раннем детстве подтверждается предполагаемыми иммунопатогенетическими факторами патогенеза судорожных состояний [133]. Острые вирусные и бактериальные энцефалопатии не только вызывают судорожные состояния, но могут приводить к последующему развитию эпилепсии, которая особенно трудно поддается лечению. Подострая энцефалопатия (синдром Расмуссена) и аутоиммунно-сосудистые расстройства часто проявляются очаговыми и генерализованными эпилептическими припадками. Адренокортикотропный гормон и кортикостероиды в ряде случаев обладают высокой эффективностью, особенно при тяжелой эпилепсии в раннем детстве; показатели ремиссии достигают 70 % у пациентов с синдромом Веста.

Сообщения по использованию ВВИГ в основном касаются детей с фармакорезистентной эпилепсией, например при синдроме Веста или Леннокса—Гасто. Неоднозначность результатов по использованию ВВИГ определяется различиями в отборе пациентов в исследование, тяжести клинических проявлений, используемой схеме лечения и критериях оценки эффективности терапии. Это приводит к тому, что положительный результат лечения варьирует в диапазоне 25—50 % и его следует интерпретировать с большой осторожностью. По данным литературы, использование ВВИГ несколько более многообещающее у пациентов с постэнцефалитной эпилепсией с лабораторными признаками воспалительной активности [134, 135]. Заслуживают внимания несколько наблюдений синдрома Ландау—Клеффнера, в которых объективизировано положительное влияние ВВИГ на нейропсихологические нарушения [136—140].

Несмотря на имеющиеся сообщения о положительном эффекте ВВИГ, в целом данный вид терапии не может быть рекомендован для случаев эпилепсии без признаков воспалительной этиологии.

Синдром ригидного человека

Синдром ригидного человека (СРЧ) проявляется прогрессирующей мышечной ригидностью, болезненными спазмами аксиальных и мышц проксимальных отделов конечностей. Аутоиммунная природа заболевания основывается на обнаружении в 60 % случаев в сыворотке крови антител к рецепторам к глутаматдекарбоксилазе — ферменту, катализирующему синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глутаминовой кислоты и концентрирующемуся в окончаниях ГАМКергических нейронов. При сочетании СРЧ со злокачественными новообразованиями могут обнаруживаться антитела к амфифизину, регулирующие

плотность ГАМКергических рецепторов на мембране аксонов. Антитела к амфифизину отрицательно влияют на экспрессию ГАМК-рецепторов, приводя к повышению возбудимости нейронов.

В исследовании Е. Karlson и соавт. описаны 3 пациента с СРЧ, у которых терапия ВВИГ оказалась эффективной после безуспешных попыток лечения плазмаферезом и кортикостероидами [141, 142]. Отмечалось улучшение ходьбы и возможность в последующем передвигаться с посторонней помощью. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у 16 пациентов, получавших ВВИГ в дозе 2 г/кг/мес в течение 3 мес показано снижение ригидности, которое сохранялось от 6 нед до 1 года [143]. Учитывая ограничения способов лечения СРЧ, проведение инфузий ВВИГ может быть рекомендовано как рациональный подход к лечению, эффективность которого сугубо индивидуальна.

Выбор препарата для проведения внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами

Согласно 16-му пересмотру перечня жизненно важных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения от марта 2009 г., «состав препаратов разных производителей различается и лекарственные средства не могут рассматриваться как эквивалентные». Препараты человеческого ИГ также не являются одинаковыми и отличаются по способу производства, составу, содержанию разных подгрупп ИГ (класса А (IgA), IgM, IgG), а также по способу и количеству стадий элиминации и инактивации вирусов.

При выборе препарата необходимо учитывать качество самого препарата и наличие доказательных исследований по его применению, а также возможные факторы риска у пациентов, нуждающихся в проведении ВВИГ (возраст, сопутствующие заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой, свертывающей систем, функцию почек, тяжесть состояния и длительность основного заболевания и т. д.). Так, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых лиц и детей важно максимально снизить нагрузку объемом, необходимо выбрать раствор соответствующей концентрации (10 %), что особенно важно для длительной терапии ВВИГ (табл. 3).

Выбранный для лечения препарат ИГ должен отвечать требованиям Российского законодательства и иметь разрешение к применению у взрослых и детей. Так, например, препарат октагам разрешен к применению как у взрослых, так и у детей с 0 лет.

Для пациентов с высокими рисками нарушения функции почек важен тип стабилизатора, гарантирующий снижение рисков со стороны выделительной системы. В многочисленных исследованиях показано, что развитие нежелательных явлений напрямую зависит от стабилизатора [145—151]. Нужно учитывать, что риски НЭ могут повышаться при назначении

Таблица 3. Основные характеристики и возможные факторы риска нежелательных эффектов [143, с изменениями]
Table 3. Main characteristics and possible risk factors for undesirable effects [143, with changes]

Возможные факторы риска у пациента Patient risk factors	Основные характеристики препарата ВВИГ Main characteristics of the drug IVIG					
	Высокое содержание сахаров High sugar content	Высокая осмоляльность/осмолярность High osmolality-osmolality	Высокое содержание натрия High sodium content	Нагрузка объемом Volume load	Концентрация IgA Concentration of IgA	Низкое значение pH Low pH
Почечная недостаточность Renal impairment						
Болезни сердечно-сосудистой системы Cardiovascular disease						
Тромбоэмболические нарушения Thromboembolic disorders						
Ожирение Obesity						
Обездвиженность пациента Immobility of patient						
Пожилой возраст Older age						
Сахарный диабет и повышенная толерантность к глюкозе (Pre) diabetes mellitus	Для растворов, содержащих глюкозу Glucose-containing solution					
Детский возраст Pediatric age						
Дефицит IgA с наличием анти-IgA антител IgA deficiency with anti-IgA antibodies						

Примечание. Цветом выделены ситуации, в которых состав препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами (ВВИГ) может приводить к нежелательным эффектам. IgA — иммуноглобулин класса A.

Note. Color highlighted the situations in which the composition of the drug for treatment intravenous high-dose immunoglobulin therapy can lead to undesirable effects. IgA — type A of immunoglobulin.

отдельных групп препаратов (гипотензивных, антибиотиков, диуретиков, цитостатиков и др.), а также у большинства больных старше 45 лет, имеющих хроническую почечную патологию или вторичное поражение почек (хронический пиелонефрит, почечную недостаточность, амилоидоз, сахарный диабет, гипертоническую болезнь и др.) [152]. В ряде исследований доказано, что препараты ВВИГ, стабилизированные мальтозой, имеют значительно меньшие риски [153]. Исследования по переносимости и безопасности препарата октагам, содержащего мальтозу, сообщают, что среди 114698 проведенных инфузий процент развития НЭ был минимальный и составил 0,35 % [154].

При выборе препарата важной является вирусная безопасность плазмы, из которой он изготовлен. Первичный контроль должен проводиться уже на уровне забора донорской крови. В процессе производства проводится 2-й этап вирусной очистки путем фракционирования этанолом по Кону, методами фильтрации и ультрафильтрации. Полная безопасность препарата

обеспечивается инактивацией вирусов, которая может проводиться несколькими методами: сольвент/детергентным, инкубацией с низким pH, обработкой бета-пропиолактоном или октановой кислотой. При производстве должно быть использовано не менее 2 методов инактивации и особое внимание уделено гарантированной элиминации парвовируса B19 в связи с риском развития жизнеугрожающих инфекций. Информация об этапах очистки препаратов от вирусов, включающая инактивацию парвовируса B19, должна быть обязательно указана в инструкции по использованию препарата.

Эффективность действия препарата зависит от концентрации IgG, которая должна быть не менее 95 %. В инструкции по применению также указывается распределение подклассов IgG, которое должно максимально соответствовать распределению в нормальной плазме: IgG1 ~66 %, IgG2 ~23 %, IgG3 ~7 %, IgG4 ~4 %. Эти критерии являются одним из условий оптимального терапевтического эффекта ИГ [17].

Таблица 4. Параметры, определяющие выбор препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами
Table 4. Main parameters for the choice of drug for intravenous high-dose therapy with immunoglobulins

Характеристики, потенциально влияющие на эффективность препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами Characteristics that potentially affect to effectiveness of drug for intravenous high-dose therapy with immunoglobulins	
Содержание IgG в препарате, распределение подклассов The content of IgG in the drug, the distribution of subclasses	— общее содержание IgG >95 %; — the total IgG content is >95 %; — физиологическое распределение подклассов IgG: IgG1 — 66 %, IgG2 — 23 %, IgG3 — 7 %, IgG4 — 4 % — physiological distribution of IgG subclasses: IgG1 — 66 %, IgG2 — 23 %, IgG3 — 7 %, IgG4 — 4 %
Характеристики, потенциально влияющие на безопасность препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами Characteristics that potentially affect the safety of the drug for intravenous high-dose immunoglobulin therapy	
Форма выпуска Presentation	— предпочтительное использование готовых 5–10 % растворов — preferred use of ready-made 5–10 % solutions
Концентрация внутривенных иммуноглобулинов Concentration of intravenous immunoglobulins	— содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % общего содержания IgG; — the content of dimers and monomers of IgG must be at least 90 % of the total content of IgG; — содержание полимеров и агрегатов не более 3 % от общего содержания IgG; — the content of polymers and aggregates is not more than 3 % of the total IgG content; — антитела к HBsAg — не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина; — antibodies to HBsAg — not less than 0.5 IU per 1 g of immunoglobulin — минимум 2 типа антител (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация антител в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы — at least 2 types of antibodies (1 viral and 1 bacterial), for which there are international standards, the concentration of antibodies is 3 times higher than in the original plasma pool
Содержание натрия Concentration of sodium	— осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг — osmolality not less than 240 mOsmol/kg
Содержание IgA Concentration of IgA	— указано содержание IgA и не превышать заявленную концентрацию — IgA content indicated and do not exceed the declared concentration
Стабилизатор/уровень pH Stabilizer/pH level	— препараты, содержащие мальтозу, имеют значительно более низкий риск острого повреждения почек; — drugs containing maltose have a significantly lower risk of acute kidney damage; — pH 4,0–7,4; — стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата — stability must be proven by appropriate research during drug development
Очистка препарата Drug cleaning	— метод производства должен включать стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции; — the production method should include the steps of removing and/or inactivating known pathogens to ensure the safety of the drug in relation to transmission; — на этапе фракционирования, на финальной стадии приготовления раствора в процессе производства не добавляются антимикробные консерванты — at the stage of fractionation, at the final stage of solution preparation, antimicrobial preservatives are not added during the production process
Титры изогемагглютининов Isohemagglutinin titer	— титр анти-А / В-изогемагглютининов меньше 1:64 — anti-A/B titer of isohemagglutinins less than 1:64
Дополнительно Additionally	— изготовлен из плазмы больше 1000 доноров; — made from plasma more than 1000 donors; — активатор прекалликреина не больше 35 МЕ/мл; — prekallikrein activator no more than 35 IU/ml; — антикомплемментарная активность: связывание комплемента не больше 50 % (1 гемолитическая единица CH₅₀ на 1 мг иммуноглобулина); — anticomplementary activity: complement binding is not more than 50 % (1 hemolytic unit CH₅₀ per 1 mg of immunoglobulin); — имеет функционально неповрежденный Fc-фрагмент; — has a functionally intact Fc-fragment; — обладает хорошей переносимостью; — well tolerated; — не обладает тромбогенной (прокоагулянтной) активностью — does not possess thrombogenic (procoagulant) activity

Примечание. HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; IgA — иммуноглобулин класса А; IgG — иммуноглобулин класса G.
Note. HBsAg — hepatitis B virus surface antigen; IgA — type A of immunoglobulin; IgG — type G of immunoglobulin.

Основные обязательные критерии, которым должен соответствовать препарат при выборе для лечения, представлены в табл. 4.

Заключение

Применение ВВИГ открыло новую эпоху в лечении болезней разного генеза и продолжает приобретать все больше показаний в медицине. До сих пор спектр эффективности ВВИГ до конца не установлен, что определяет необходимость дополнительных контролируемых многоцентровых клинических исследований. Доказана достоверная эффективность ВВИГ при разных формах СГБ (ОВДП, ОМАН, ОМСАН и др.), ХВДП, ММН и ДМ. Использование ВВИГ меняет прогноз миастенических кризов и тяжелого течения

миастении. Однако при других неврологических болезнях (РС, полимиозит, МТВ, полинейропатия, ассоциированная с IgM, гаммапатии, эпилепсии, СРЧ) эффект ВВИГ непостоянный или доказан недостаточно. Сегодня продолжают обоснованные исследования повторных курсов ВВИГ при разных формах СГБ, а также разрабатываются и тестируются новые схемы дозирования и частоты введения препарата при ХВДП.

Специалисты при выборе препарата ВВИГ должны учитывать его характеристики и особенности состояния каждого конкретного пациента. В последние годы увеличивается число фирм-производителей ИГ, что вселяет надежду на снижение стоимости эффективного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459–75. PMID: 21015743. DOI: 10.1021/ja01207a034.
- Casadevall A., Dadachova E., Pirofski L.A. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(9):695–703. PMID: 15372080. DOI: 10.1038/nrmicro974.
- Martin P.R., Scheidegger J.J., Wenger P. et al. Behavior of intramuscular, intravenous and oral gamma globulin. *Blut* 1959;5(2):104–14. PMID: 13671094.
- Schultze H.E., Schwick G., Birkhard J. On the antibody nature of properdin. *Z Immun Exp Ther* 1962;123:307–25. PMID: 13987245.
- Barandum S., Kistler P., Jeunet F., Isliken H. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang* 1962;7:157–74. PMID: 13864762. DOI: 10.1159/000464763.
- Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;21(1):1–23. PMID: 17308551.
- Imbach P., Barandum S., d'Apuzzo V. et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1(8232):1228–31. PMID: 6112565. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)90810-2.
- Wahn V., Orange J.S. Clinical use of immunoglobulins. 2nd edition. Bremen: Uni-Med, 2013. P. 251.
- McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910–3. PMID: 10589544. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::aid-ana14>3.0.co;2-2.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л. и др. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Клинические рекомендации. Электронное издание, 2016. С. 6. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical guidelines. Electronic edition, 2016. P. 6. (In Russ.)].
- Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorder: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009–15. PMID: 22454268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824de293.
- Hughes R.A., Donofrio P., Bril V. et al. Intravenous immunoglobulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–44. PMID: 18178525. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70329-0.
- Mendell J.R., Barohn R.J., Freimer M.L. et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445–9. PMID: 11222785. DOI: 10.1212/wnl.57.5.938.
- Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067–77. PMID: 8813271. DOI: 10.1093/brain/119.4.1067.
- Vermeulen M., van Doorn P.A., Brand A. et al. Intravenous immunoglobulin-treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:36–9. PMID: 8429321. DOI: 10.1136/jnnp.56.1.36.
- Hughes R., Bensa S., Willison H. et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201. PMID: 11506402. DOI: 10.1002/ana.1088.
- Frenzel W., Wietek S., Svae T.E. et al. Tolerability and safety of octagamR (IVIg): a postauthorization safety analysis of four noninterventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54(11):847–55. PMID: 27719744. DOI: 10.1080/10245332.2017.1385892.
- Wietek S. Octagam® for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results from three observational studies. *Neurodegener Dis Manag* 2018;8(4):227–31. PMID: 29517417. DOI: 10.2217/nmt-2018-0006.
- Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):77–83. DOI:10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83. [Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Intravenous immunoglobulins: the use of modern physiological solutions can improve the results of therapy. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):77–83. (In Russ.)].
- Nevo Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J*

- Paediatr Neurol 1998;2(4):169–77. PMID: 10726588. DOI: 10.1016/s1090-3798(98)80016-0.
21. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD001797. PMID: 19160200. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.pub2.
22. Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. Eur J Paediatr Neurol 2009;13(3):209–18. PMID: 18585069. DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.04.009.
23. Lucke M.I., Adrichem M.E., Wieske L. et al. Intravenous immunoglobulins in patients with clinically suspected chronic immune-mediated neuropathy. J Neurol Sci 2019;397:141–5. PMID: 30623818. DOI: 10.1016/j.jns.2018.12.036.
24. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. Москва: Горячая линия–Телеком, 2013. С. 312. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Goryachaya liniya–Telecom, 2013. P. 312. (In Russ.)].
25. Raphael J.C., Chastang C., Jais J.P. et al. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain–Barre syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain–Barre syndrome: role of replacement fluids. Ann Neurol 1987;22(6):753–61. PMID: 2893583. DOI: 10.1002/ana.410220612.
26. GBS study group. Plasmapheresis and acute Guillain–Barre syndrome. The Guillain–Barre Syndrome Study Group. Neurology 1985;35:1096–104. PMID: 4022342. DOI: 10.1212/WNL.35.8.1096
27. Raphael J.C., Chevret S., Harboun M. et al. Intravenous immune globulins in patients with Guillain–Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):235–8. PMID: 11459901. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.235.
28. Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A. et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain–Barre syndrome. Lancet Neurol 2007;6(7):589–94. PMID: 17537676. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70130-8.
29. Meche F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain–Barre syndrome. Dutch Guillain–Barre Study Group. N Engl J Med 1992;326(17):1123–9. PMID: 1552913. DOI: 10.1056/NEJM199204233261705.
30. Kleyweg R.P., van der Meche F.G. Treatment related fluctuations in Guillain–Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(11):957–60. PMID: 1800666. DOI: 10.1136/jnnp.54.11.957.
31. Visser L.H., Schmitz P.I., Meulstee J. et al. Prognostic factors of Guillain–Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain–Barre Study Group. Neurology 1999;53(3):59–604. PMID: 10449126. DOI: 10.1212/wnl.53.3.598.
32. Bril V., Ilse W.K., Pearce R. et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain–Barre syndrome. Neurology 1996;46(1):100–3. PMID: 8559353. DOI: 10.1016/s0887-7963(96)80021-6.
33. PE/Sandoglobulin Guillain–Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain–Barre syndrome. Lancet 1997;349(9047):225–30. PMID: 9014908. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09095-2.
34. Ortiz-Salas P., Vélaz-Van-Meerbeke A., Galvis-Gomez C.A., Rodriguez Q.J. Human immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain–Barre syndrome and myasthenia gravis: a meta-analysis. J Clin Neuromuscul Dis 2016;18(1):1–11. DOI: 10.1097/CND.0000000000000119.
35. Haupt W.F., Birkmann C., van der Ven C., Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain–Barre syndrome. Ther Apher 2000;4(3):198–200. PMID: 10910019. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2000.00182.x.
36. Koningsveld R., Schmitz P.I., Meche F.G. et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain–Barre syndrome: randomised trial. Lancet 2004;363(9404):192–6. PMID: 14738791. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)15324-x.
37. Kuitwaard K., de Gelder J., Tio-Gillen A.P. et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain–Barre syndrome. Ann Neurol 2009;66(5):597–603. PMID: 19938102. DOI: 10.1002/ana.21737.
38. Godoy D.A., Rabinstein A. Is a second cycle of immunoglobulin justified in axonal forms of Guillain–Barre syndrome? Arq Neuropsiquiatr 2015;73(10):848–51. PMID: 26465402. DOI: 10.1590/0004-282X20150136.
39. Walgaard C., Jacobs B.C., Lingsma H.F. et al. Second IVIg course in Guillain–Barre syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): Protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. J Peripher Nerv Syst 2018;23(4):210–5. PMID: 30151941. DOI: 10.1111/jns.122860.
40. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain–Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;(6):CD002063. PMID: 20556755. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub4.
41. Kuwabara S., Mori M., Ogawara K. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain–Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. Muscle Nerve 2001;24(1):54–8. PMID: 11150966. DOI: 10.1002/1097-4598(200101)24:1<54::aid-mus6>3.0.co;2-9.
42. Romano J.G., Rotta F.T., Potter P. et al. Relapses in the Guillain–Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. Muscle Nerve 1998;21(10):1327–30. PMID: 9736064. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199810)21:10<1327::aid-mus14>3.3.co;2-9.
43. Odaka M., Tatsumoto M., Hoshiyama E. et al. Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain–Barre syndrome. Eur Neurol 2005;53(4):194–6. PMID: 15970631. DOI: 10.1159/000086477.
44. Ceccarelli M., Piffieri M., Simoni F. et al. Initial experiences in the use of intravenous immunoglobulins in Guillain–Barre–Strohl syndrome. Pediatr Med Chir 1987;9(6):719–21. PMID: 3444744.
45. Rapin F., Astruc J., Echenne B., Rodière M. Pediatric use of intravenous immunoglobulins in immunomodulation. Apropos of 34 cases. Current data. Ann Pediatr (Paris) 1988;35(7):481–8. PMID: 3178111.
46. Nicolaides P., Appleton R.E. Immunoglobulin therapy in Guillain–Barre syndrome in children. Dev Med Child Neurol 1995;37(12):1110–4. PMID: 8566469. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1995.tb11972.x.
47. Vallée L., Dulac O., Nuyts J.P. et al. Intravenous immune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain–Barre syndrome in affected children. Neuropediatrics 1993;24(4):235–6. PMID: 8232785. DOI: 10.1055/s-2008-1071548.
48. Yata J., Nihei K., Ohya T. et al. High-dose immunoglobulin therapy for Guillain–Barre syndrome in Japanese children. Pediatr Int 2003;45(5):543–9. PMID: 14521529. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2003.01768.x.
49. Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J., Mönting J.S. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain–Barre syndrome: a randomized trial. Pediatrics 2005;116(1):8–14. PMID: 15995024. DOI: 10.1542/peds.2004-1324.
50. Gürses N., Uysal S., Cetinkaya F. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain–Barre syndrome. Scand J Infect Dis 1995;27(3):241–3. PMID: 8539548. DOI: 10.3109/00365549509019016.
51. Vajsar J., Sloane A., Wood E., Murphy E.G. Plasmapheresis vs intravenous

- immunoglobulin treatment in childhood Guillain-Barre syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(11):1210-2. PMID: 7921126. DOI: 10.1001/archpedi.1994.02170110096019.
52. Graf W.D., Katz J.S., Eder D.N. et al. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999;52(7):1494-7. PMID: 10227643. DOI: 10.1212/wnl.52.7.1494.
53. Korinthenberg R., Mönting J.S. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child* 1996;74(4):281-7. PMID: 8669925. DOI: 10.1136/adc.74.4.281.
54. Reisn R.C., Pociecha J., Rodriguez E. et al. Severe Guillain-Barre syndrome in childhood treated with human immune globulin. *Pediatr Neurol* 1996;14(4):308-12. PMID: 8805174. DOI: 10.1016/0887-8994(96)00050-1.
55. Kanra G., Ozon A., Vajsar J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 1997;1(1):7-12. PMID: 10728186. DOI: 10.1016/s1090-3798(97)80004-9.
56. McGhee B., Jarjour I.T. Single-dose intravenous immune globulin for treatment of Guillain-Barre syndrome. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(1):97-9. PMID: 8135270. DOI: 10.1093/ajhp/51.1.97.
57. Shahar E., Shorer Z., Roifman C.M. et al. Immune globulins are effective in severe pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;16(1):32-6. PMID: 9044398. DOI: 10.1016/s0887-8994(96)00253-6.
58. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;51(5):S22-4. PMID: 9851726. DOI: 10.1212/wnl.51.6_suppl_5.s22.
59. Bouche P., Moulouguet A., Younes-Chennoufi A.B. et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(1):38-44. PMID: 7608707. DOI: 10.1136/jnnp.59.1.38.
60. Schuchardt V., Hotz M., Hund E. et al. Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases. *Nervenarzt* 1993;64(2):98-103. PMID: 8450901.
61. Leger J.M., Chassande B., Musset L. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145-53. PMID: 11133794. DOI: 10.1093/brain/124.1.145.
62. Federico P., Zochodne D.W., Hahn A.F. et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256-62. PMID: 11087764. DOI: 10.1212/wnl.55.9.1256.
63. Azulay J.P., Blin O., Pouget J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-32. PMID: 8145910. DOI: 10.1212/wnl.44.3_part_1.429.
64. Van den Berg L.H., Kerkhoff H., Oey P.L. et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(3):248-52. PMID: 7673950. DOI: 10.1136/jnnp.59.3.248.
65. Koski C., Beydoun S., Schiff R. et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravenous gammaglobulin (IGIV, 10%) in a Phase 3, randomized, placebo-controlled, cross-over trial for the treatment of multifocal motor neuropathy (MMN). *Neurology* 2012;78(1):PL02.002. DOI: 10.1212/WNL.78.1_MeetingAbstracts.PL02.002.
66. Jinka M., Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(2):269. PMID: 24395647. DOI: 10.1007/s11940-013-0269-y.
67. Toyka K.V., Hartung H.P. Chronic inflammatory polyneuritis and neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1996;9(3):240-50. PMID: 8839619. DOI: 10.1097/00019052-199606000-00016.
68. Van den Berg L.H., Franssen H., Wokke J.H. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 1998;121(Pt 3): 421-8. PMID: 9549518. DOI: 10.1093/brain/121.3.421.
69. Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H., Van den Berg L.H. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002;125(Pt8):1875-86. PMID: 12135977. DOI: 10.1093/brain/awf193.
70. Никитин С.С., Наумова Е.С., Дружинин Д.С. Оценка динамики площади поперечного сечения периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне внутривенной терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(4):46-51. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-46-51. [Nikitin S.S., Naumova E.S., D.S. Druzhinin. The sonographic dynamics of peripheral nerves cross sectional area changes in multifocal motor neuropathy treated with intravenous immunoglobulin: case report. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(4):46-51. (In Russ.)].
71. Vucic S., Black K.R., Chong P.S., Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004;63(7):1264-9. PMID: 15477549. DOI: 10.1212/01.wnl.0000140497.85952.f.a.
72. Baumann A., Hess C.W., Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up. *J Neurol* 2009;256(4):608-14. PMID: 19367358. DOI: 10.1007/s00415-009-0130-0.
73. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):9-19. PMID: 16519778. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2006.00059.x.
74. Comi G., Roveri L., Swan A. et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-7. PMID: 12382151. DOI: 10.1007/s00415-002-0808-z.
75. Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G. et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40(5):792-5. PMID: 8957021. DOI: 10.1002/ana.410400516.
76. Mariette X., Chastang C., Clavelou P. et al. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(1):28-34. PMID: 9221964. DOI: 10.1136/jnnp.63.1.28.
77. Fateh-Moghadam A., Besinger U., Wick M. High-dose immunoglobulin therapy in autoimmune diseases. *Immun Infekt* 1984;12(2):129-33. PMID: 6085502.
78. Ippoliti G., Cosi V., Piccolo G. et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;6:809. PMID: 6148545. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90729-3.
79. Arsura E.L., Bick A., Brunner N.G. et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986;146(7):1365-8. PMID: 3718134. DOI: 10.1001/archinte.1986.00360190143020.
80. Balzereit F., Fateh-Moghadam A., Besinger K. et al. Myasthenia gravis. Humoral diagnostic and therapie einer autoimmunkrankheit. *MMW* 1986;128:654-7.
81. Gajdos P., Outin H., Morel E. et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:842-4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51387.x.

82. Cosi V., Lombardi M., Piccolo G., Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991;84(2):81–4. PMID: 1950455. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04912.x.
83. Hilkevich O., Drory V.E., Chapman J., Korczyn A.D. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(3):173–6. PMID 11391130. DOI: 10.1097/00002826-200105000-00010.
84. Uchiyama M., Ichikawa Y., Takaya M. et al. High dose gamma globulin therapy of generalized myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:868–70. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51396.x.
85. Huang C.S., Hsu H.S., Kao K.P. et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003;108(2):136–8. PMID: 12859292. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00131.x.
86. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I., Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25(12):967–73. PMID: 11843764. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06717.x.
87. Liu J.F., Wang W.X., Xue J. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2010;14(2):153–60. PMID: 20438536. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00751.x.
88. Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68(11):837–41. PMID: 17353471. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45.
89. Sakano T., Hamasaki T., Kinoshita Y. et al. Treatment for refractory myasthenia gravis. *Arch Dis Child* 1989;64(8):1191–3. PMID: 2782938. DOI: 10.1136/adc.64.8.1191.
90. Herrmann D.N., Carney P.R., Wald J.J. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998;18(1):63–6. PMID: 9492094. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00136-7.
91. Selcen D., Dabrowski E.R., Michon A.M., Nigro M.A. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2000;22(1):40–3. PMID: 10669204. DOI: 10.1016/s0887-8994(99)00112-5.
92. Bassan H., Muhlbaier B., Tomer A., Spier Z. High-dose intravenous immunoglobulin in transient neonatal myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 1998;18(2):181–3. PMID: 9535308. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00174-4.
93. Tagher R.J., Baumann R., Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999;134(2):233–5. PMID: 9931536. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70422-1.
94. Stricker R.B., Kwiatkowska B.J., Habis J.A. et al. Myasthenic Crisis. Response to Plasmapheresis Following Failure of Intravenous γ -Globulin. *Arch Neurol* 1993;50(8):837–40. PMID: 8352670. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540080046012.
95. Achiron A., Barak Y., Miron S., Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;4(23):551–5. PMID: 10716766. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.3.co;2-f.
96. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62(11):1689–93. PMID: 16286541. DOI: 10.1001/archneur.62.11.1689.
97. Gajdos P., Chevret S., Clair B. et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:720–6. PMID: 9668320. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11008.x.
98. Qureshi A.I., Choudhry M.A., Akbar M.S. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52(3):629–32. PMID: 10025801. DOI: 10.1212/wnl.52.3.629.
99. Barth D., Nabavi N.M., Ng E. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76(23):2017–23. PMID: 21562253. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
100. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002277. PMID: 18254004. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub3.
101. Beecher G., Anderson D., Siddiqi Z.A. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 2017;89(11):1135–41. PMID: 28814461. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004365.
102. Dalakas M.C. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019;15(2):113–24. PMID: 30573759. DOI: 10.1038/s41582-018-0110-z.
103. Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J. et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47(3):678–83. PMID: 8797464. DOI: 10.1212/wnl.47.3.678.
104. Muchnik S., Losavio A.S., Vidal A. et al. Long-term follow-up of Lambert–Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(6):674–8. PMID: 9149073. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199706)20:6<674::aid-mus3>3.0.co;2-5.
105. Rich M.M., Teener J.W., Bird S.J. Treatment of Lambert–Eaton syndrome with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(5):614–5. PMID: 9140371. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199705)20:5<614::aid-mus13>3.0.co;2-w.
106. Takano H., Tanaka M., Koike R. et al. Effect of intravenous immunoglobulin in Lambert–Eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer: correlation with the titer of anti-voltage-gated calcium channel antibody. *Muscle Nerve* 1994;17(9):1073–5. PMID: 8065398. DOI: 10.1002/mus.880170919.
107. Okada A., Koike H., Nakamura T. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert–Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report. *Neuromuscul Disord* 2015;25(1):70–2. PMID: 25444432. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.08.006.
108. Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M. et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1993–2000. PMID: 8247075. DOI: 10.1056/NEJM199312303292704.
109. Cherin P., Herson S., Wechsler B. et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91(2):162–8. PMID: 1714235. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90009-m.
110. Cherin P., Herson S. Indications for intravenous gammaglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:50–4. PMID: 7964854. DOI: 10.1136/jnnp.57.suppl.50.
111. Cherin P., Piette J.C., Wechsler B. et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21(6):1092–7. PMID: 7932419.
112. Cherin P., Pelletier S., Teixeira A. et al. Results and long-term follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):467–74. PMID: 11840450. DOI: 10.1002/art.10053.
113. Foreman C., Russo P., Davies N. et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients. *Intern Med J* 2017;47(1):112–5. PMID: 28076913. DOI: 10.1111/imj.13308.
114. Vermaak E., Tansley S.L., McHugh N.J. The evidence for immunotherapy

- in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015;34(12):2089–95. PMID: 26299472. DOI: 10.1007/s10067-015-3059-y.
115. Soueidan S.A., Dalakas M.C. Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1993;43(5):876–9. PMID: 8492940. DOI: 10.1212/wnl.43.5.876.
 116. Dalakas M.C., Sonies B., Dambrosia J. et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48(3):712–6. PMID: 9065553. DOI: 10.1212/wnl.48.3.712.
 117. Dalakas M.C., Koffman B., Fujii M. et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56(3):323–7. PMID: 11171896. DOI: 10.1212/wnl.56.3.323.
 118. Walter M.C., Lochmüller H., Toepfer M. et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247(1):22–8. PMID: 10701893. DOI: 10.1007/s004150050005.
 119. Poehlau D., Federlein J., Postert T. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment for patients with primary or secondary progressive multiple sclerosis – outline of a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 1997;2(3):149–52. PMID: 9291171. DOI: 10.1177/135245859700300217.
 120. Tselis A., Perumal J., Caon C. et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* 2008;15(11):1163–7. PMID: 18727675. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02258.x.
 121. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(2):84–9. PMID: 21301327. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31820a17f3.
 122. Sorensen P.S., Haas J., Sellebjerg F. et al. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004;63(11):2028–33. PMID: 15596745. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145798.61383.39.
 123. Visser L.H., Beekman R., Tijssen C.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004;10(1):89–91. PMID: 14760960. DOI: 10.1191/1352458504ms978sr.
 124. Pöhlau D., Przuntek H., Sailer M. et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007;13(9):1107–17. PMID: 17623736. DOI: 10.1177/1352458507078400.
 125. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Weinshenker B.G. et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000;55(8):1135–43. PMID: 11071491. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1135.
 126. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Petterson T.M. et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001;56:1514–22. PMID: 11402108. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01226-0.
 127. Stangel M., Boegner F., Klatt C.H. et al. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(1):89–92. PMID: 10601410. DOI: 10.1136/jnnp.68.1.89.
 128. Pechadre J.C., Sauvezie B., Osier C., Gibert J. The treatment of epileptic encephalopathies with gamma globulin in children (author's transl). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;7(4):443–7. PMID: 77033.
 129. Duse M., Tiberti S., Plebani A. et al. IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood. *Monogr Allergy* 1986;20:128–34. PMID: 3773903.
 130. Engelen B.G., Renier W.O., Weemaes C.M. et al. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res* 1994;19(3):181–90. PMID: 7698094. DOI: 10.1016/0920-1211(94)90061-2.
 131. Villani F., Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002;23(1):S33–7. PMID: 12032585. DOI: 10.1007/s100720200013.
 132. Rijckevorsel-Harmant K., Delire M., Schmitz-Moorman W., Wieser H.G. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res* 1994;24(3):162–6. PMID: 7819596. DOI: 10.1007/bf02592447.
 133. Aarli J.A. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15(1):41–9. PMID: 8338210. DOI: 10.1016/0387-7604(93)90005-s.
 134. Barontini F., Maurri S., Amantini A. "Epilepsia partialis continua" due to multifocal encephalitis: favourable outcome after immunoglobulin treatment. *Ital J Neurol Sci* 1994;15(3):157–61. PMID: 8056563. DOI: 10.1007/bf02339208.
 135. Sandstedt P., Kostulas V., Larsson L.E. Intravenous gammaglobulin for post-encephalitic epilepsy. *Lancet* 1984;8412(324):1154–5. PMID: 6209514. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91585-X.
 136. Fayad M.N., Choueiri R., Mikati M. Landau–Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gamma-globulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997;38(4):489–94. PMID: 9118856. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01740.x.
 137. Lagae L.G., Silberstein J., Gillis P.L., Casaer P.J. Successful use of intravenous immunoglobulins in Landau–Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;18(2):165–8. PMID: 9535304. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00157-4.
 138. Mikati M.A., Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000;41(7):880–6. PMID: 10897161. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00257.x.
 139. Mikati M.A., Saab R., Fayad M.N., Choueiri R.N. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau–Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;26(4):298–300. PMID: 11992758. DOI: 10.1016/s0887-8994(01)00402-7.
 140. Mikati M.A., Kurdi R., El-Khoury Z. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2010;17(1):90–4. PMID: 20004620. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.10.020.
 141. Karlson E.W., Sudarsky L., Ruderman E. et al. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immune globulin. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):915–8. PMID: 8003064. DOI: 10.1002/art.1780370621.
 142. Barker R.A., Marsden C.D. Successful treatment of stiff man syndrome with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):426–7. PMID: 9120475. DOI: 10.1136/jnnp.62.4.426.
 143. Dalakas M.C., Fujii M., Li M. et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345(26):1870–6. PMID: 11756577. DOI: 10.1056/NEJMoa01167.
 144. Cherin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs* 2010;24(4):211–23. PMID: 20623988. DOI: 10.2165/11537660-000000000-00000.
 145. Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(9):1038–47. PMID: 17636556. DOI: 10.1002/pds.1449.
 146. Wiles C.M., Brown P., Chapel H. et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):440–8. PMID: 11909900.
 147. Maródi L. Regulation of anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin via inhibitory Fcγ-receptors. *Pediatr Res* 2001;50:551. DOI: 10.1203/00006450-200111000-00001.
 148. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and

- inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747–55. PMID: 11547745. DOI: 10.1056/nejmra993360.
149. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(16):S5–11. PMID: 16100386. DOI: 10.2146/ajhp050282.
150. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59(12):S28–32. PMID: 12499468. DOI: 10.1212/wnl.59.12_suppl_6.s28.
151. Cherin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs*. 2010;24(4):211–23. PMID: 20623988. DOI: 10.2165/11537660-000000000-00000.
152. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. *Педиатрия* 2018;97(6):135–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-124-132. [Kondratenko I.V., Bologov A.A. Intravenous Immunoglobulins, From Creation To The Present. *Pediatrics* 2018;97(6):135–43. (In Russ.)].
153. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38:275–84. PMID: 24051350. DOI: 10.1159/000354893.
154. Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(9):1038–47. PMID: 17636556. DOI: 10.1002/pds.1449.

Вклад авторов

С.С. Никитин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Л.М. Борискина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors's contributions

S.S. Nikitin: review of publications of the article's theme, writing the text of the article;

L.M. Boriskina: review of publications of the article's theme, writing the text of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Л.М. Борискина/L.M. Boriskina: <https://orcid.org/0000-0003-3232-1573>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.12.2018. **Принята к публикации:** 24.02.2019.

Article received: 27.12.2018. **Accepted for publication:** 24.02.2019.

Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом

В.В. Дульнев, Т.А. Слюсарь

ФДПО ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 170 100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Контакты: Виталий Витальевич Дульнев touzer09@gmail.com

Введение. Высокий риск развития когнитивных нарушений у детей с церебральным параличом связан с сенсорной дезинтеграцией — задержкой зрительного и слухового восприятия.

Цель исследования — оценка временных и амплитудных характеристик акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом.

Материалы и методы. Обследовано 60 детей (30 здоровых и 30 пациентов с церебральным параличом) в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст $11,80 \pm 0,56$ года). Всем пациентам проведена 2-канальная регистрация акустических стволовых вызванных потенциалов при стимуляции левого и правого уха с последующим анализом ответов, а также ретроспективный анализ снимков магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Результаты. Возрастная динамика параметров акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом характеризуется отсутствием статистически значимого изменения латентностей внутристволовых компонентов по сравнению с контрольной группой. Выявлено статистически значимое удлинение латентности III—V пиков акустических стволовых вызванных потенциалов, а также удлинение межпиковых латентностей I—III и I—V без клинически выраженного нарушения слуха. Латентность отдельных пиков статистически значимо различалась у детей с уни- и билатеральными спастическими формами церебрального паралича, нарушенной и нормальной речью. У пациентов с перивентрикулярной лейкопатией (по данным магнитно-резонансной томографии) выявлено значимое удлинение I—V пиков акустических стволовых вызванных потенциалов с сохранением межпиковых латентностей. Полученные данные указывают на непрогрессирующее нарушение акустической афферентации у детей с церебральным параличом.

Заключение. Нарушение возрастного формирования акустических стволовых вызванных потенциалов и их отличия при различных клинических проявлениях церебрального паралича делают методику потенциально применимой в обследовании детей с этим заболеванием в качестве метода ранней диагностики сенсорных нарушений.

Ключевые слова: церебральный паралич, акустические стволовые вызванные потенциалы

Для цитирования: Дульнев В.В., Слюсарь Т.А. Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):52–60.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-52-60

Characteristics of short-latency auditory evoked potentials in children with cerebral palsy

V. V. Dulnev, T. A. Slyusar'

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sovetskaya St., Tver 170 100, Russia

Background. In children with cerebral palsy, high risk of cognitive impairments connected with sensory disintegration — delayed visual and auditory perception.

The objective — assessment of temporary and amplitude characteristics brainstem auditory evoked potentials of children with cerebral palsy.

Materials and methods. Neurological examination, retrospective analysis of magnetic resonance imaging data of brain and 2-channel brainstem auditory evoked potentials registration with left- and right-ear stimulation and analysis was performed for 60 children aged 4–17 years, with mean age 11.80 ± 0.56 years.

Results. There are no significant difference in brainstem auditory evoked potentials latencies of children's with cerebral palsy age subgroups. A significantly increasing of III—V peak latencies of brainstem auditory evoked potentials and also I—III and I—V interpeak latencies was observed in children with cerebral palsy in comparison of control group. Latencies of different brainstem auditory evoked potentials peaks were significantly higher in children with uni- and bilateral form of cerebral palsy and speech impairment. Group with periventricular leukomalacia (on magnetic resonance imaging) is characterized by significantly increased brainstem auditory evoked potentials latencies and normal interpeak intervals. These abnormalities may be linked to non-progressive impairment of brainstem acoustic afferentation.

Conclusion. Impairment of brainstem auditory evoked potentials maturation and it's difference in various cerebral palsy forms may be potentially clinical applicable for assessment of the children and early detection of sensory impairment.

Key words: cerebral palsy, brainstem auditory evoked potentials

For citation: Dulnev V.V., Slyusar' T.A. Characteristics of short-latency auditory evoked potentials in children with cerebral palsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):52–60.

Введение

Церебральный паралич (ЦП) — это группа заболеваний, которую характеризуют стойкое изменение мышечного тонуса и статико-моторные нарушения, обусловленные непрогрессирующим поражением головного мозга в ante- или перинатальном периоде [1]. У пациентов с ЦП, помимо обязательного двигательного дефицита, выявляется широкий спектр когнитивных нарушений: расстройства речи, снижение концентрации внимания и объема памяти, нарушения эмоционально-волевой сферы. В современном понимании важную роль в патогенезе подобных осложнений играет мультисенсорная дезинтеграция, т. е. замедление обработки информации, поступающей от зрительного, слухового анализаторов и проприоцептивного аппарата [2]. С одной стороны, она может быть обусловлена нарушением этапов онтогенетического психомоторного развития и замедлением образования межнейронных связей во вторичных и третичных корковых зонах анализаторов. С другой стороны, нарушение формирования данных зон, обусловленное церебральной гипоксией и последующим системным воспалительным ответом, может иметь место еще в доклиническом периоде [3].

Расстройства слухового анализатора оказывают прямое влияние на развитие речи у детей с ЦП [4, 5]. Факторами риска являются внутриутробные и неонатальные инфекции, гипербилирубинемия и низкая масса тела при рождении [5]. Представленность периферических нарушений слуха, по данным зарубежных исследований, составляет 8–13 % (повышение слухового порога до 40 дБ), по отечественным данным — 10–23 %, при этом тяжелые нарушения (повышение слухового порога до 70 дБ) и полная глухота встречаются сравнительно редко — в 2–4 % случаев [2, 5, 6]. Дефекты слуха достоверно чаще встречаются у детей с высоким уровнем моторного дефицита по шкале больших моторных функций (Gross Motor Function Classification Scale, GMFCS), а также при гиперкинетической форме ЦП [3, 7, 8].

Акустические вызванные потенциалы представляют собой неинвазивную методику исследования слуховой афферентации — скорости обработки акустической информации. Существует 3 разновидности акустических вызванных потенциалов: длинно- и среднелатентные, отражающие обработку слуховой информации на корковом уровне, и коротколатентные, возникающие при возбуждении структур слухового нерва и проводящих путей на уровне ствола головного мозга. В клинической практике наибольшую распространен-

ность получило исследование акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) из-за устойчивой воспроизводимости и низкой межиндивидуальной вариабельности ответов [9]. Кривая АСВП характеризуется сложной формой, в которой выделяют 5 последовательных негативных пиков (см. рисунок).

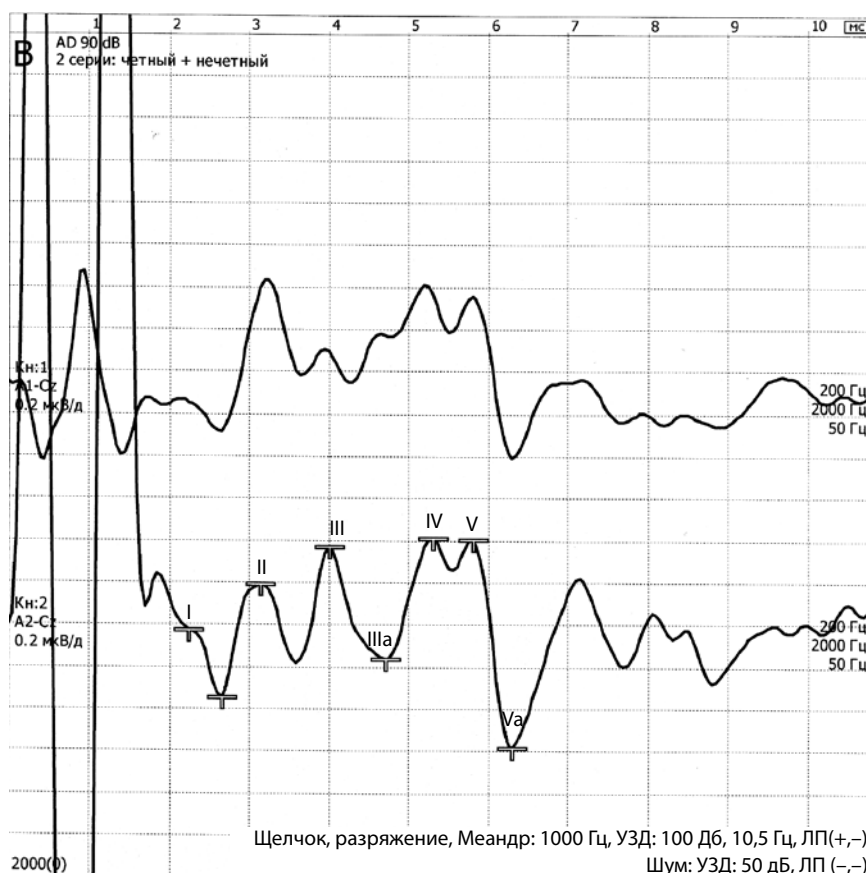
I и II пики отражают возбуждение нейронов слухового нерва, III пик — нейронов продолговатого мозга, IV пик — нейронов латеральной петли, V пик — нейронов мезэнцефального уровня. Таким образом, анализ АСВП позволяет выявить нарушения слуховой афферентации на периферическом и внутристволовом уровнях проводниковой части анализатора. Несмотря на разнообразие работ, посвященных изменениям АСВП при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы, число исследований АСВП при органических поражениях головного мозга, в частности при ЦП, остается ограниченным. Выявление изменений слуховой афферентации у детей с ЦП по сравнению со здоровыми может объективизировать теорию сенсорной дезинтеграции и способствовать разработке методик раннего выявления сенсорных нарушений на доклиническом уровне.

Цель настоящего исследования — оценка латентности и амплитуды основных компонентов АСВП у детей с ЦП.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе поликлинического отделения и отделения медицинской реабилитации Центра детской неврологии и медицинской реабилитации Клинической детской больницы №2. Обследовано 60 детей в возрасте от 4 до 17 лет. В основную группу вошли 30 детей с сохранным слухом (согласно данным клинического осмотра и неонатального аудиоскрининга), диагнозом ЦП, установленным в соответствии с критериями Международного консенсуса по ЦП (2006), легким моторным дефицитом (уровень 1–2 по шкале GMFCS), проходящих стандартный курс медицинской реабилитации. Контрольная группа была представлена 30 здоровыми детьми без объективной неврологической симптоматики. Критериями исключения из исследования являлись зафиксированная на электроэнцефалограмме пароксизмальная активность, клинически зарегистрированное снижение слуха, не обусловленное первичной неврологической патологией (хронические воспалительные заболевания среднего уха, травмы, токсическое поражение и др.).

Регистрацию АСВП осуществляли на аппаратно-программном комплексе MBN ЭМГ-ВП4 (НМФ «MBN», Россия, Москва). Монтаж электродов проводили по



Пациент X., 7 лет. Форма и компонентный состав нормального акустического стволового вызванного потенциала при моноауральной стимуляции
Patient H., 7 y.o. The shape and the component composition of brainstem auditory evoked potentials with monaural stimulation

схеме «10–20». Активные электроды располагали в ма-стоидальных точках M_1 и M_2 , референтный – в точке C_z , заземляющий – в точке Fr_z . Моноауральную сти-муляцию проводили акустическим сигналом типа «щелчок» интенсивностью 100 дБ, который произво-дился путем разрезания мембраны головных телефо-нов изолирующего типа, частота стимуляции – 10,5 Гц. С целью шумоподавления использовали систему ана-логово-цифровой фильтрации с полосой пропускания 200–3000 Гц. Число усреднений – 1000, эпоха анали-за – 10 мс. Для контроля воспроизводимости ответов проводили 2 последовательные серии стимуляции, с последующим сравнением формы ответов. Анализи-ровали сформированность и латентность основных компонентов АСВП – негативных пиков N_1 – N_5 , зна-чения межпиковых латентностей N_1 – N_3 , N_3 – N_5 и N_1 – N_5 , а также амплитуды I, III и V пиков. Значение латент-ности и амплитуды рассчитывали как среднее значе-ние ответов с левого и правого уха при разнице латент-ностей менее 0,4 мс.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспече-ния IBM SPSS Statistics 22. Из-за ненормального рас-пределения данных в полученных выборках в качестве инструментов использовали корреляционный анализ

по критерию ρ (Спирмена), критерию U (Манна–Уит-ни) и критерию H (Краскела–Уоллиса). Различия при-нимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Половозрастной состав основной и контрольной групп представлен в таблице 1.

Формирование основных (I, III, V) пиков АСВП завершается уже к 6 мес жизни, тогда как значения пиковых латентностей у детей достигают взрослых референсных показателей к 3 годам [10]. Преоблада-ние в выборке детей школьного возраста объяснялось неусидчивостью и большей эмоциональной лабильно-стью младших детей, что затрудняло получение устой-чивых воспроизводимых ответов. Доминирующими формами ЦП в основной группе являлись спастиче-ские (90 % пациентов). Средний гестационный воз-раст детей с ЦП был меньше нормативного показателя при доношенности (37 нед).

Показатели пиковых и межпиковых латентностей компонентов АСВП, а также амплитудные характери-стики у детей с ЦП в различных возрастных группах отражены в таблице 2.

В ходе анализа медианных значений компонентов АСВП в возрастных подгруппах контрольной группы

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Признак Sign	Основная группа Core group	Контроль-ная группа Control group
	n = 30	n = 30
Пол, абс (%) Sex, abs (%)		
Мужской Male	17 (56,7)	16 (53,3)
Женский Female	13 (43,3)	14 (46,7)
Средний возраст, лет Mean age, years		
	11,80 ± 0,91	12,30 ± 0,89
Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks		
	36,10 ± 0,82	38,90 ± 0,35
Форма церебрального паралича, абс (%) Form of cerebral palsy, abs (%)		
Гемипарез Hemiparesis	15 (50,0)	—
Диплегия Diplegia	9 (30,0)	—
Тетраплегия Tetraplegia	3 (10,0)	—
Неспастические формы Non spastic forms	3 (10,0)	—

выявили статистически значимое различие в латентности пиков N_3 ($H = 6,53$; $p < 0,05$), N_4 ($H = 7,91$; $p < 0,05$) и N_5 ($H = 8,64$; $p < 0,05$), межпиковых латентностях N_1-N_3 ($H = 11,24$; $p < 0,01$) и N_1-N_5 ($H = 9,20$; $p < 0,05$), а также в амплитуде пика N_5 ($H = 7,32$; $p < 0,05$). При сравнении аналогичных показателей в подгруппах детей с ЦП статистически значимых различий не обнаружили. Наибольшее различие показателей АСВП в основной и контрольной группах выявили в подгруппе 4–6 лет. В дальнейшем данные различия нивелируются, что может быть обусловлено процессом компенсации. Несмотря на различие в возрастных подгруппах, прямой корреляции параметров АСВП с возрастом ребенка не установлено как в основной, так и в контрольной группе, за исключением латентности пика N_5 ($r_s = -0,41$; $p < 0,05$ и $r_s = -0,45$; $p < 0,05$ соответственно) (табл. 3).

В основной группе выявили статистически значимое увеличение латентностей пиков N_3 , N_4 и N_5 , а также увеличение межпиковых латентностей N_1-N_3 и N_1-N_5 по сравнению с группой контроля. Данные показатели позволяют предположить, что у детей с ЦП не только замедлена внутристволовая афферентация акустической информации, но и нарушена периферическая

рецепция. Необходимо также отметить, что значения латентностей пиков N_1 и N_2 превышали нормативные значения у 17,6 % детей контрольной группы, тогда как у детей с ЦП данное превышение регистрировалось в 36,8 % случаев. Амплитудный анализ не выявил статистически значимого различия пиковых амплитуд пиков N_1 , N_3 и N_5 в основной и контрольной группах.

Из-за невозможности полноценного продуктивного контакта и выполнения инструкций у детей со средним и высоким уровнем двигательного дефицита по шкале GMFCS анализ параметров слуховой афферентации проводился только у пациентов с легким моторным дефицитом (уровень 1–2 по шкале GMFCS) (табл. 4). В настоящем и последующих сравнениях средний возраст пациентов в оцениваемых подгруппах основной группы статистически значимо не различался.

Выявили статистически значимое различие латентности пиков N_2 , N_4 и N_5 , а также амплитуды пика N_5 , что может свидетельствовать о замедлении слухопроведения у детей с более выраженным двигательным дефицитом.

Характеристика параметров АСВП у детей со спастическим геми- и парапарезом приведена в таблице 5. У детей с парапарезом наблюдалось статистически значимое удлинение латентности и снижение амплитуды пика N_1 . Статистические данные по параметрам АСВП у детей с тетраплегией и неспастическими формами ЦП не получены ввиду единичных наблюдений.

Речевые нарушения, выявленные у 16 детей с ЦП (54,5 % пациентов основной группы), были представлены псевдобульбарной дизартрией (9 детей), смешанной дизартрией (6 детей) и клоническим заиканием (1 ребенок). Данные сравнительного анализа параметров АСВП у детей с речевыми нарушениями и нормально сформированной речью приведены в таблице 6.

Нейровизуализационные находки у детей с ЦП были представлены перивентрикулярной лейкопатией (ПВЛ, $n = 10$), фокальным ($n = 5$) и диффузным кортикальным повреждением ($n = 1$), пороками развития головного мозга ($n = 3$), повреждением структур мозжечка ($n = 3$) или мозолистого тела ($n = 8$), а также наружной или внутренней гидроцефалией ($n = 10$). Поскольку ПВЛ является следствием системной гипоксии, в ходе которой наиболее раннее повреждение происходит в олигодендроцитах [11], возможна связь между ПВЛ и параметрами слуховой афферентации в катамнезе. Данные анализа компонентов АСВП у детей с ПВЛ представлены в таблице 7.

Выявили статистически значимое увеличение латентности компонентов АСВП у детей с ПВЛ, однако показатели межпиковых латентностей в подгруппах практически не отличались, поэтому вопрос о взаимосвязи слуховой афферентации и структурной целостности центральной нервной системы у детей с ЦП остается открытым.

Таблица 2. Возрастная динамика основных компонентов акустических стволовых вызванных потенциалов
Table 2. The age dynamics of the main components of the brainstem auditory evoked potentials

Параметр Parameter	Возрастная группа Age group					
	4–6 лет 4–6 years		7–12 лет 7–15 years		13–17 лет 13–17 years	
	Дети с ЦП Child with CP	Контроль Control	Дети с ЦП Child with CP	Контроль Control	Дети с ЦП Child with CP	Контроль Control
	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 7
ЛП N ₁ , мс PL N ₁ , ms	2,58 ± 0,29	2,01 ± 0,05	2,15 ± 0,05	1,98 ± 0,04	2,12 ± 0,09	2,06 ± 0,04
ЛП N ₂ , мс PL N ₂ , ms	3,35 ± 0,37	3,01 ± 0,04	3,06 ± 0,05	2,98 ± 0,06	3,11 ± 0,08	3,00 ± 0,05
ЛП N ₃ , мс PL N ₃ , ms	4,55 ± 0,33	4,11 ± 0,08	4,18 ± 0,09	3,93 ± 0,07	4,11 ± 0,08	3,87 ± 0,07
ЛП N ₄ , мс PL N ₄ , ms	5,60 ± 0,39	5,41 ± 0,07	5,29 ± 0,09	5,17 ± 0,08	5,37 ± 0,13	5,11 ± 0,08
ЛП N ₅ , мс PL N ₅ , ms	6,48 ± 0,23	6,04 ± 0,06	6,08 ± 0,10	5,91 ± 0,03	6,12 ± 0,16	5,78 ± 0,05
Межпиковая латентность N ₁ –N ₃ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₃ , ms	2,00 ± 0,04	2,08 ± 0,07	2,10 ± 0,11	1,95 ± 0,07	2,02 ± 0,09	1,73 ± 0,06
Межпиковая латентность N ₃ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₃ –N ₅ , ms	1,98 ± 0,13	1,94 ± 0,06	1,98 ± 0,08	1,98 ± 0,07	1,93 ± 0,09	1,97 ± 0,07
Межпиковая латентность N ₁ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₅ , ms	4,00 ± 0,08	4,01 ± 0,08	4,02 ± 0,11	3,93 ± 0,04	3,94 ± 0,13	3,69 ± 0,07
АП N ₁ , мкВ PA N ₁ , μV	0,15 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,29 ± 0,05	0,24 ± 0,02	0,14 ± 0,06	0,18 ± 0,03
АП N ₃ , мкВ PA N ₃ , μV	0,25 ± 0,09	0,18 ± 0,04	0,34 ± 0,05	0,20 ± 0,03	0,17 ± 0,04	0,23 ± 0,03
АП N ₅ , мкВ PA N ₅ , μV	0,49 ± 0,18	0,43 ± 0,03	0,60 ± 0,08	0,56 ± 0,04	0,43 ± 0,07	0,46 ± 0,07

Примечание. Здесь и в табл. 3–7: ЦП – церебральный паралич; ЛП – латентность пика; АП – амплитуда пика.
Note. Here and in tab. 3–7: BAEP – brainstem auditory evoked potentials; CP – cerebral palsy; PL – peak latency; PA – peak amplitude.

Обсуждение

Абсолютное большинство исследований развития слуховой афферентации включает ее оценку у недоношенных детей. В динамическом исследовании порога слышимости по данным АСВП у 70 детей в течение 1 года жизни замедление слуховой афферентации до достижения 3-месячного возраста показано как в группе доношенных детей, так и у недоношенных пациентов [12]. В ходе метаанализа исследований параметров АСВП у недоношенных детей с нормальным слухом выявлено значимое увеличение межпиковых латентностей по сравнению с доношенными сверстниками [13]. Авторы проспективного сравнительного исследования параметров АСВП указывают на замедление снижения латентностей основных пиков у доношенных детей с низким гестационным весом (*n* = 49) в возрастном промежутке 3–6 мес, тогда как в конт-

рольной группе (*n* = 47) подобное снижение было равномерным в возрасте 1–6 мес [14]. На основании описанных нами данных можно предположить тенденцию к задержке возрастного сокращения латентности внутристволовых компонентов ЦП, наблюдаемого у здоровых детей, уже с 3-го месяца жизни, однако данная гипотеза требует подтверждения в исследованиях с большей выборкой.

Результаты настоящего исследования в целом согласуются с рядом предыдущих работ по изучению АСВП. Так, при обследовании 162 больных в возрасте 13–45 лет с поздней резидуальной стадией ЦП анализ в подгруппах выявил достоверное увеличение латентности внутристволовых компонентов (пики N₃–N₅) по сравнению со здоровыми испытуемыми при большинстве форм ЦП. Признаки понтинно-мезэнцефальной дизафферентации (увеличение межпиковой

Таблица 3. Основные показатели акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом ($M \pm m$)

Table 3. The main indicators of brainstem auditory evoked potentials in children with cerebral palsy ($M \pm m$)

Параметр Parameter	Основная группа Core group	Конт- рольная группа Control group	p
	$n = 30$	$n = 30$	
ЛП N_1 , мс PL N_1 , ms	$2,15 \pm 0,08$	$1,97 \pm 0,03$	0,06
ЛП N_2 , мс PL N_2 , ms	$3,11 \pm 0,09$	$2,95 \pm 0,06$	0,48
ЛП N_3 , мс PL N_3 , ms	$4,19 \pm 0,10$	$3,86 \pm 0,06$	0,02
ЛП N_4 , мс PL N_4 , ms	$5,30 \pm 0,11$	$4,99 \pm 0,06$	0,04
ЛП N_5 , мс PL N_5 , ms	$6,14 \pm 0,12$	$5,81 \pm 0,04$	0,03
Межпиковая латент- ность N_1-N_3 , мс Inter-peak latency N_1-N_3 , ms	$2,11 \pm 0,08$	$1,84 \pm 0,06$	0,01
Межпиковая латент- ность N_3-N_5 , мс Inter-peak latency N_3-N_5 , ms	$1,91 \pm 0,06$	$1,99 \pm 0,07$	0,38
Межпиковая латент- ность N_1-N_5 , мс Inter-peak latency N_1-N_5 , ms	$4,04 \pm 0,09$	$3,81 \pm 0,05$	0,04
АП N_1 , мкВ PA N_1 , μV	$0,28 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,03$	0,39
АП N_3 , мкВ PA N_3 , μV	$0,22 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,03$	0,87
АП N_5 , мкВ PA N_5 , μV	$0,51 \pm 0,07$	$0,46 \pm 0,05$	0,68

Таблица 4. Характеристика акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с различным уровнем двигательного дефицита

Table 4. Characteristics of brainstem auditory evoked potentials in children with different levels of motor deficit

Параметр Parameter	GMFCS 1	GMFCS 2	U	p
	$n = 22$	$n = 8$		
ЛП N_1 , мс PL N_1 , ms	$2,13 \pm 0,05$	$2,41 \pm 0,18$	35	0,07
ЛП N_2 , мс PL N_2 , ms	$3,02 \pm 0,04$	$3,40 \pm 0,18$	26,5	0,02
ЛП N_3 , мс PL N_3 , ms	$4,14 \pm 0,07$	$4,41 \pm 0,19$	43,5	0,18
ЛП N_4 , мс PL N_4 , ms	$5,25 \pm 0,08$	$5,69 \pm 0,19$	33	0,05
ЛП N_5 , мс PL N_5 , ms	$5,98 \pm 0,06$	$6,63 \pm 0,18$	17,5	0,004

Окончание табл. 4

End of the tab. 4

Параметр Parameter	GMFCS 1	GMFCS 2	U	p
	$n = 22$	$n = 8$		
Межпиковая латент- ность N_1-N_3 , мс Inter-peak latency N_1-N_3 , ms	$2,05 \pm 0,07$	$2,07 \pm 0,12$	53	0,43
Межпиковая латент- ность N_3-N_5 , мс Inter-peak latency N_3-N_5 , ms	$1,93 \pm 0,04$	$2,06 \pm 0,17$	63	0,84
Межпиковая латент- ность N_1-N_5 , мс Inter-peak latency N_1-N_5 , ms	$3,95 \pm 0,08$	$4,07 \pm 0,17$	58,5	0,64
АП N_1 , мкВ PA N_1 , μV	$0,25 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,05$	62	0,79
АП N_3 , мкВ PA N_3 , μV	$0,27 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,05$	56,5	0,56
АП N_5 , мкВ PA N_5 , μV	$0,58 \pm 0,06$	$0,33 \pm 0,07$	30,5	0,04

Примечание. GMFCS – шкала больших моторных функций (Gross Motor Function Classification Scale). Здесь и в табл. 5–7: U – критерий Манна–Уитни.

Note. GMFCS – Gross Motor Function Classification Scale. Here and in tabl. 5–7: U – Mann–Whitney U-test.

Таблица 5. Характеристика акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с гемипарезом и диплегией

Table 5. Characteristics of brainstem auditory evoked potentials in children with hemiparesis and diplegia

Параметр Parameter	Гемипарез Hemiparesis	Диплегия Diplegia	U	p
	$n = 15$	$n = 9$		
ЛП N_1 , мс PL N_1 , ms	$2,07 \pm 0,06$	$2,26 \pm 0,06$	4,25	0,04
ЛП N_2 , мс PL N_2 , ms	$2,99 \pm 0,06$	$3,11 \pm 0,07$	1,95	0,16
ЛП N_3 , мс PL N_3 , ms	$4,10 \pm 0,08$	$4,22 \pm 0,08$	0,49	0,48
ЛП N_4 , мс PL N_4 , ms	$5,20 \pm 0,10$	$5,41 \pm 0,13$	1,86	0,17
ЛП N_5 , мс PL N_5 , ms	$6,09 \pm 0,11$	$6,08 \pm 0,11$	0,05	0,82
Межпиковая латент- ность N_1-N_3 , мс Inter-peak latency N_1-N_3 , ms	$2,08 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,11$	0,96	0,33
Межпиковая латент- ность N_3-N_5 , мс Inter-peak latency N_3-N_5 , ms	$2,03 \pm 0,09$	$1,86 \pm 0,06$	2,29	0,13
Межпиковая латент- ность N_1-N_5 , мс Inter-peak latency N_1-N_5 , ms	$4,05 \pm 0,10$	$3,85 \pm 0,10$	3,19	0,07

Окончание табл. 5
End of the tab. 5

Параметр Parameter	Гемипарез Hemiparesis	Диплегия Diplegia	U	p
	n = 15	n = 9		
АП N ₁ , мкВ PA N ₁ , μV	0,37 ± 0,05	0,17 ± 0,03	7,26	0,007
АП N ₃ , мкВ PA N ₃ , μV	0,34 ± 0,04	0,22 ± 0,06	3,15	0,08
АП N ₅ , мкВ PA N ₅ , μV	0,54 ± 0,08	0,52 ± 0,09	0,01	0,92

Таблица 6. Параметры акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с речевыми нарушениями

Table 6. Parameters of brainstem auditory evoked potentials in children with speech disorders

Параметр Parameter	Нормальная речь Normal speech	Речевые нарушения Speech disorders	U	p
	n = 14	n = 16		
ЛП N ₁ , мс PL N ₁ , ms	2,11 ± 0,07	2,23 ± 0,12	51,00	0,55
ЛП N ₂ , мс PL N ₂ , ms	3,04 ± 0,05	3,16 ± 0,13	52,50	0,62
ЛП N ₃ , мс PL N ₃ , ms	3,99 ± 0,08	4,36 ± 0,12	23,50	0,02
ЛП N ₄ , мс PL N ₄ , ms	5,22 ± 0,10	5,44 ± 0,15	43,00	0,26
ЛП N ₅ , мс PL N ₅ , ms	5,92 ± 0,09	6,21 ± 0,12	34,50	0,09
Межпиковая латентность N ₁ –N ₃ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₃ , ms	1,93 ± 0,08	2,18 ± 0,11	31,00	0,05
Межпиковая латентность N ₃ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₃ –N ₅ , ms	1,93 ± 0,03	1,88 ± 0,05	48,00	0,41
Межпиковая латентность N ₁ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₅ , ms	3,84 ± 0,09	4,06 ± 0,10	37,00	0,13
АП N ₁ , мкВ PA N ₁ , μV	0,27 ± 0,06	0,25 ± 0,05	57,50	0,87
АП N ₃ , мкВ PA N ₃ , μV	0,35 ± 0,06	0,18 ± 0,04	24,50	0,02
АП N ₅ , мкВ PA N ₅ , μV	0,66 ± 0,09	0,44 ± 0,08	32,50	0,07

Таблица 7. Характеристики акустических стволовых вызванных потенциалов у детей с перивентрикулярной лейкопатией по данным магнитно-резонансной томографии

Table 7. Characteristics of acoustic brainstem evoked potentials in children with periventricular leukopathy according to magnetic resonance imaging

Параметр Parameter	Наличие ПВЛ Presence of PVL	Отсутствие ПВЛ No PVL	U	p
	n = 10	n = 20		
ЛП N ₁ , мс PL N ₁ , ms	2,39 ± 0,13	2,09 ± 0,05	33	0,03
ЛП N ₂ , мс PL N ₂ , ms	3,28 ± 0,15	3,03 ± 0,05	41	0,09
ЛП N ₃ , мс PL N ₃ , ms	4,45 ± 0,14	4,06 ± 0,07	28	0,01
ЛП N ₄ , мс PL N ₄ , ms	5,71 ± 0,13	5,16 ± 0,08	16	0,001
ЛП N ₅ , мс PL N ₅ , ms	6,44 ± 0,16	5,91 ± 0,06	20,5	0,004
Межпиковая латентность N ₁ –N ₃ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₃ , ms	2,08 ± 0,12	2,00 ± 0,07	60,5	0,57
Межпиковая латентность N ₃ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₃ –N ₅ , ms	2,00 ± 0,09	1,87 ± 0,04	51	0,26
Межпиковая латентность N ₁ –N ₅ , мс Inter-peak latency N ₁ –N ₅ , ms	4,08 ± 0,13	3,86 ± 0,08	49,5	0,23
АП N ₁ , мкВ PA N ₁ , μV	0,19 ± 0,03	0,29 ± 0,05	55,5	0,4
АП N ₃ , мкВ PA N ₃ , μV	0,21 ± 0,05	0,29 ± 0,05	51	0,29
АП N ₅ , мкВ PA N ₅ , μV	0,40 ± 0,06	0,60 ± 0,08	41	0,1

латентности N₃–N₅) отмечали у больных со спастической диплегией и атонической формой ЦП, тогда как нарушение периферического проведения (увеличение межпиковой латентности I–III) регистрировали при спастической тетраплегии [15]. Авторы резюмировали отсутствие специфических изменений, характерных для каждой конкретной формы ЦП. Исследование с участием 126 детей в возрасте 1–18 лет со спастическими формами ЦП выявило статистически значимое увеличение латентности периферических и внутристволовых компонентов и увеличение амплитуды пика N₃, заявленное как компенсаторное. Изменение параметров АСВП отмечается даже при отсутствии клинически значимого снижения слуха [16].

Зарубежные исследования имеют неоднозначные выводы относительно природы стволовой дисфункции у детей с ЦП. При оценке АСВП у 80 детей в возрасте 3–12 лет в ряде случаев регистрировалось выпадение отдельных пиков, удлинение межпиковой латентности N_1-N_5 и редукция высоты N_5 пика у детей с тяжелой асфиксией в анамнезе, что в совокупности отражает дизафферентацию преимущественно за счет межъядерной десинхронизации на уровне ствола головного мозга при сохранной миелинизации проводникового отдела анализатора у большинства пациентов с ЦП [17]. В то же время анализ параметров АСВП у 50 детей в возрасте от 4 мес до 10 лет выявил сочетанное статистически значимое увеличение как латентности основных пиков, так и межпиковых латентностей по сравнению с показателями контрольной группы, что говорит о смешанном патогенезе нарушения акустической афферентации [18].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о неспецифическом субклиническом замедлении обработки акустической информации, вероятно, обусловленном непрогрессирующим поражением в антен- или перинатальном периоде, и нарушением синхронизации нейронов слухового анализатора на внутристволовом уровне. Отсутствие значимых различий по амплитудным характеристикам можно объяснить как различием в условиях стимуляции, так и выраженной межиндивидуальной вариабельностью данных показателей и отсутствием четких нормативных критериев [19].

Обзор доступной литературы не выявил работ, посвященных оценке слуховой афферентации у детей с различными формами церебрального паралича и корреляции параметров АСВП с выраженностью его клинических проявлений (уровень моторного дефицита, уровень развития речи и т.д.). Для понимания клинической значимости анализа АСВП у детей с ЦП описанные нами различия при геми- и диплегической формах ЦП, а также изменения АСВП у детей с речевыми нарушениями должны быть воспроизведены в повторных исследованиях, включающих большее число пациентов. Исследования, напрямую оценивающие взаимосвязь параметров АСВП и структурных изменений мозга, в настоящий момент отсутствуют, однако влияние демиелинизирующего процесса на замедление восприятия речевых стимулов показано при оценке данных функциональной магнитно-резонансной томографии у недоношенных новорожденных [20].

Выводы

Акустические стволовые вызванные потенциалы у детей с церебральным параличом характеризуются статистически значимым замедлением акустической афферентации на периферическом и внутристволовом уровне, сниженной динамикой возрастного сокращения латентностей ответов. Изменения АСВП в зависимости от клинических проявлений ЦП потенциально могут быть использованы в ранней нейрорезиологической диагностике, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:8–14. PMID: 17370477. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x.
2. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. Под ред. д.м.н., проф. С.А. Немковой. М.: Медпрактика-М, 2013. С. 440. [Cerebral palsy: modern technologies in the comprehensive diagnosis and rehabilitation of cognitive disorders. Ed. Ph. D., prof. S.A. Nemkova. Moscow: Medpraktika-M, 2013. P. 440. (In Russ.).]
3. Гайнетдинова Д.Д., Хакимова Р.Ф., Гайсина Л.З. Нейроиммунологические аспекты патогенеза детского церебрального паралича. *Медицинская иммунология* 2011;2–3:115–20. [Gaynetdinova D.D., Khakimova R.F., Gaysina L.Z. Neuroimmunological aspects of the pathogenesis of cerebral palsy. *Medicinskaya immunologiya* = Medical immunology 2011;2–3:115–20. (In Russ.).]
4. Hilgenberg A.M., Cardoso C.C., Caldas F.F. et al. Hearing rehabilitation in cerebral palsy: development of language and hearing after cochlear implantation. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(3):240–7. PMID: 25458256. DOI: 10.1016/j.bjorl.2014.10.002.
5. Dufresne D., Dagenais L., Shevell M.I. Epidemiology of severe hearing impairment in a population-based cerebral palsy cohort. *Pediatr Neurol* 2014;51(5):641–4. PMID: 25194720. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.005.
6. Reid S.M., Modak M.B., Berkowitz R.G., Reddihough D.S. A population-based study and systematic review of hearing loss in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(11):1038–45. PMID: 21895642. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04069.x.
7. Shevell M.I., Dagenais L., Hall N. The relationship of cerebral palsy subtype and functional motor impairment: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(11):872–7. PMID: 19416339. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03269.x.
8. Delacy M.J., Reid S.M. Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor Function Classification System level for birth years 1996 to 2005. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(2):50–6. PMID: 26777873. DOI: 10.1111/dmcn.13012.
9. Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Маркова К.Б. Вызванные потенциалы мозга как биоэлектрический феномен, отражающий функциональное состояние нервной системы. *Верхневолжский медицинский журнал* 2016;3:29–36. [Makarova I.I., Ignatova Yu.P., Markova K.B. Evoked brain potentials as a bioelectric phenomenon, reflecting the functional state of the nervous system. *Verkhnevolzskiy medicinskiy zhurnal* = Upper volga medical journal 2016;3:29–36. (In Russ.).]
10. Вызванные потенциалы: руководство для врачей. Под ред. д. м. н., проф.

- Г.Г. Торопиной. М.: МЕДпресс-информ, 2016. С. 288. [Evoked potentials: a guide for doctors. Ed. Ph. D., prof. G.G. Toropina. Moscow: MEDpress-inform, 2016. P. 288. (In Russ.)].
11. McQuillen P. S., Ferriero D. M. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 2004;30(4):227–35. PMID: 15 087 099. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.001.
12. Turchetta R., Orlando M. P., Cammeresi M. G. et al. Modifications of auditory brainstem responses (ABR): observations in full-term and pre-term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1342–7. PMID: 22 122 007. DOI: 10.3109/14767058.2011.634457.
13. Stipdonk L. W., Weisglas-Kuperus N., Franken M. C. et al. Auditory brainstem maturation in normal-hearing infants born preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(10):1009–15. PMID: 27 168 415. DOI: 10.1111/dmcn.13151.
14. Angrisani R. G., Diniz E. M., Guinsburg R. et al. Longitudinal electrophysiological study of auditory pathway in small for gestational age infants. *Codas* 2014;26(4):294–301. PMID: 25 211 688. DOI: 10.1590/2317-1782/201420140042.
15. Соколов П.Л. Особенности функционального состояния структур ствола головного мозга при длительно существующих последствиях перинатального поражения центральной нервной системы. Бюллетень ВШЦ СО РАМН 2011;1(77):137–46. [Sokolov P. L. Features of the functional state of the structures of the brain stem with long-term effects of perinatal lesions of the central nervous system. *Billuten' VSNC SO RAMN = Bulletin of the ESSC SB RAMS* 2011;1(77):137–46. (In Russ.)].
16. Колкер И.А. Слуховые вызванные потенциалы в неврологии. *Международный неврологический журнал* 2006;6(10):115–20. [Kolker I. A. Auditory evoked potentials in neurology. *Mezhdunarodny nevrologicheskiy zhurnal = International neurological journal* 2006;6(10):115–20. (In Russ.)].
17. Jiang Z. D., Wu Y. Y., Liu X. Y., Wilkinson A. R. Depressed brainstem auditory function in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2011;26(3):272–8. PMID: 20 823 031. DOI: 10.1177/0883073810379913.
18. Kothari R., Singh R., Singh S. et al. Neurophysiologic findings in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr Neurosci* 2010;5(1):12–7. PMID: 21 042 499. DOI: 10.4103/1817-1745.66671.
19. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Под ред. д.м.н., проф. В.В. Гнездицкого, к.м.н. О.С. Корепиной. Иваново: ПресСто, 2011. С. 532. [Atlas of evoked brain potentials (practical guide based on analysis of specific clinical observations). Ed. Ph. D., prof. V. V. Gnezditsky, Ph.D.O.S. Corepinoy. Ivanovo: PresSto, 2011. P. 532. (In Russ.)].
20. Baldoli C., Scola E., Della Rosa P. A. et al. Maturation of preterm newborn brains: a fMRI–DTI study of auditory processing of linguistic stimuli and white matter development. *Brain Struct Funct* 2015;220(6):3733–51. PMID: 25 244 942. DOI: 10.1007/s00429-014-0887-5.

Вклад авторов

В.В. Дульнев: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Т.А. Слюсарь: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V. V. Dulnev: review of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

T. A. Slyusar': developing the research design, article writing.

ORCID авторов/ORCID author's

В.В. Дульнев/V. V. Dulnev: <https://orcid.org/0000-0002-1495-7650>

Т.А. Слюсарь/T. A. Slyusar': <https://orcid.org/0000-0002-9595-9972>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.08.2018. Принята к публикации: 18.02.2019.

Article received: 06.08.2018. Accepted for publication: 18.02.2019.

Вариабельность представленности и латентности F-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы

Д.С. Каньшина, А.Н. Кузнецов, С.Г. Николаев, О.И. Виноградов, Д.В. Яковлева

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 105 203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Дарья Сергеевна Каньшина dr.d.kanshina@gmail.com

Введение. Проведение нейрофизиологического обследования у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой целесообразно для определения окончания периода спинального шока. F-волны — поздний феномен электронейромиографии, реализуемый за счет активации пула мотонейронов передних рогов спинного мозга. В состоянии спинального шока, длительность которого варьируема, F-волны не регистрируются. Регистрация F-волн с большеберцовых нервов свидетельствует о завершении спинального шока и восстановлении электровозбудимости мотонейронов передних рогов спинного мозга. Появление F-волн служит маркером для проведения диагностической транскраниальной магнитной стимуляции с целью оценки состоятельности кортикоспинального тракта на ранних сроках позвоночно-спинномозговой травмы.

Цель исследования — проанализировать воспроизводимость F-волн у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой в зависимости от уровня, объема и сроков поражения.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы на уровне C4—C7 сегментов спинного мозга в возрасте от 19 до 29 лет, обследованные на базе НМХЦ им. Н.И. Пирогова в период с 2014 по 2016 г. Всем обследуемым проводилась стимуляционная электронейромиография: регистрация вызванных моторных, сенсорных ответов, F-волн при стимуляции срединных, локтевых, малоберцовых и большеберцовых нервов с обеих сторон.

Результаты. У 5 пациентов, из которых 3 находились в остром, 1 — в раннем и 1 — в позднем периоде позвоночно-спинномозговой травмы, клинически диагностирован спинальный шок: электронейромиография выявила отсутствие F-волн для всех тестируемых нервов. У 4 пациентов в раннем периоде позвоночно-спинномозговой травмы F-волны зарегистрированы только с n. tibialis, клинически отмечались первые спонтанные движения в конечностях. У 6 пациентов в промежуточном и позднем периодах позвоночно-спинномозговой травмы F-волны зарегистрированы со всех исследуемых нервов с неизменной латентностью. Клинически верифицировалось окончание спинального шока с минимальным объемом движений и восстановлением чувствительности в отдельных сегментах.

Заключение. Регистрация F-волны должна быть обязательным компонентом стимуляционной электронейромиографии при верификации состояния спинального шока, длительность которого не коррелирует с периодами позвоночно-спинномозговой травмы. Наличие F-волн является диагностическим маркером для проведения транскраниальной магнитной стимуляции с целью оценки состоятельности кортикоспинального тракта.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, F-волны, спинальный шок

Для цитирования: Каньшина Д.С., Кузнецов А.Н., Николаев С.Г. и др. Вариабельность представленности и латентности F-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):61—66.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-61-66

The variability of representation and latency of the F-wave in patients at different periods of spinal cord injury

D.S. Kan'shina, A.N. Kuznetsov, S.G. Nikolaev, O.I. Vinogradov, D.V. Yakovleva

Federal state budgetary institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russia; 70 Pervomayskaya St., Moscow 105 203, Russia

Introduction. Neurophysiological examination in patients with spinal cord injury is advisable to determine the end of the period of spinal shock. F-wave is a late electromyographic phenomenon realized by activating a pool of motor neurons of the anterior horns of the spinal cord. In the state of spinal shock, the duration of which is variable, F-waves are not recorded. The presence of F-waves from the tibial nerves indicates the completion of spinal shock and restoration of electrical excitability of motor neurons of the anterior horn of the spinal cord. The appearance of F-waves is a marker for diagnostic transcranial magnetic stimulation to assess the viability of the cortical-spinal tract in the early stages of spinal shock.

Study aim. To analyze the representation of F-waves in patients in different periods of spinal shock, depending on the level, volume and duration of the lesion.

Materials and methods. There were a total of 15 patients with spinal trauma in age from 19 to 29 years enrolled. All patients affected were localized in segments C4—C7. The examination included stimulation electroneuromyography: registration of motor responses, sensory responses and F-waves from the median, ulnar, fibular and tibial nerves on both sides.

Results. In 5 patients: 3 in acute, 1 in early and 1 in late periods of spinal cord injury, spinal shock was clinically diagnosed: electromyographic revealed the absence of F-waves for all tested nerves. In 4 patients in the early period of spinal cord injury F-waves were registered only with n. tibialis, the first spontaneous movements in the limbs were clinically observed; in 6 patients in the intermediate and late periods of spinal cord injury f-waves were recorded from all the nerves under study with constant latency. The end of spinal shock was clinically verified, with the presence of a minimum volume of movements and restoration of sensitivity in individual segments.

Conclusion. Registration of F-wave should be a mandatory component of stimulation electromyographic in the verification of spinal shock, the duration of which is not correlated with the periods of spinal cord injury. The presence of f-waves is a diagnostic marker for transcranial magnetic stimulation to assess the viability of the cortical-spinal tract.

Key words: spinal cord injury, F-wave, spinal shock

For citation: Kan»shina D. S., Kuznetsov A. N., Nikolaev S. G. et al. The variability of representation and latency of the F-wave in patients at different periods of spinal cord injury. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):61–6.

Введение

F-волны формируются в результате активации пула сегментарных мотонейронов в ответ на антидромное распространение электрического стимула по аксонам периферических нервов [1–4]. У пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) в остром и раннем периодах возможно выпадение F-волн ниже уровня поражения, клинически соответствующее состоянию спинального шока — феномена, проявляющегося физиологическим или анатомическим повреждением спинного мозга с резким падением возбудимости и угнетением деятельности всех рефлекторных центров спинного мозга, расположенных ниже места перерезки (травмы) [5, 6]. Продолжительность спинального шока варьирует от нескольких дней до нескольких недель и зависит от объема, характера повреждения (контузии, ишемии, размозжения).

На сегодняшний день существует противоречие в русской и англоязычной литературе в описании стадий спинального шока. В отечественной классификации определение стадии основывается на длительности заболевания: острый период — первые 2–3 сут, ранний — последующие 2–3 нед, промежуточный — до 3–4 мес, поздний — от 3–4 мес и неопределенно долго [7]. В мировой практике, в частности по данным Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA), стадии спинального шока коррелируют с данными клинического осмотра, начиная с потери моторной и сенсорной функции ниже уровня поражения в первые дни и заканчивая гиперрефлексией и повышением спастичности в период от 1 до 12 мес после травмы [8]. В связи с этим актуальным становится нейрофизиологическое подтверждение состояния спинального шока и времени его завершения.

В проведенных ранее исследованиях показано, что при регистрации F-волн, в том числе у здоровых лиц, сегментарные мотонейроны, способные генерировать ответный импульс, формируют его нерегулярно [9, 10]. В условиях патологии изменения параметров F-волны касаются в первую очередь ее представленности, появления повторных ответов, увеличения

латентности, изменения формы и амплитуды потенциалов [11, 12].

В клинической практике анализ F-волн чаще всего используют как дополнительный метод оценки функционального состояния проксимального отдела периферических нервов и спинномозговых корешков наряду с основными показателями стимуляционной и игольчатой электронейромиографии (ЭНМГ) (скоростью распространения возбуждения по нерву, амплитудой вызванных моторных ответов, амплитудой и длительностью потенциалов двигательных единиц). Проводились работы с использованием F-волн в оценке состояния сегментарных мотонейронов у лиц с травматическим повреждением спинного мозга [5, 13]. Присутствие F-волн у пациентов с ПСМТ зависит от фазы развития травматической болезни, а отсутствие данного феномена является информативным нейрофизиологическим показателем ингибирования сегментарного альфа-мотонейрона в острейшем периоде [13].

При рассмотрении чувствительности методов регистрации F-волн по сравнению с регистрацией Н-рефлекса возможность тестирования разных уровней по всей длине спинного мозга, а не только на уровне поясничного утолщения делает приоритетным анализ F-волны для оценки возбудимости спинальных мотонейронов и процессов торможения сегментарных альфа-мотонейронов во время спинального шока в результате пресинаптических изменений в кортикоспинальном тракте и самих альфа-мотонейронах [14].

В экспериментальных исследованиях последних лет показано, что диагностическая значимость транскраниальной магнитной стимуляции в оценке состоятельности кортикоспинального тракта при ПСМТ наиболее объективна после завершения периода спинального шока [15].

Однако результаты немногочисленных исследований не дали однозначного ответа о вариабельности нейрофизиологических параметров стимуляционной ЭНМГ у пациентов с ПСМТ, что делает актуальными дальнейшие исследования случаев травматической болезни спинного мозга.

Цель исследования — проанализировать представленность F-волн у пациентов во время спинального шока, а также по его завершении в разные периоды ПСМТ в зависимости от уровня, объема и характера повреждения.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов с ПСМТ: 12 мужчин и 3 женщины в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст $24,0 \pm 3,6$ года), обследованных на базе НМХЦ им. Н.И. Пирогова за период 2014–2016 гг. Из них в остром периоде ПСМТ было 3 пациента, в раннем — 6, в промежуточном — 4 и 2 пациента в позднем периоде. У всех обследованных поражение локализовалось в сегментах С4–С7 спинного мозга и было сопоставимо по объему. В 11 случаях повреждение спинного мозга обусловлено типичной травмой ныряльщиков, в 2 — падением с высоты и в 2 — бытовой травмой.

На момент осмотра у 5 пациентов (2 в остром периоде ПСМТ, 2 — в раннем и 1 — в промежуточном) констатирован вариант А спинального шока по международной шкале ASIA, проявляющийся атонией, арефлексией и анестезией ниже уровня повреждения [16]. У 10 пациентов (1 — в остром периоде ПСМТ, 4 — в раннем, 3 — в промежуточном и 2 — в позднем) отмечалось частичное восстановление рефлексорных функций ниже уровня поражения (варианты В и С), двигательная функция была сохранена, но в более чем половине ключевых мышц сила была менее 3 баллов по шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale, MRC).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с целью верификации уровня и объема поражения: нейровизуализация (магнитно-резонансная и компьютерная томография) и ЭНМГ.

Нейрофизиологическое обследование проводилось по стандартному протоколу и включало регистрацию моторного ответа (М-ответа) с мышц кисти, иннервируемых срединным (*n. medianus*), локтевым (*n. ulnaris*) нервами, а также с мышц стопы, иннервируемых большеберцовым (*n. tibialis*) и малоберцовым (*n. peroneus*) нервами. Сенсорная порция нервов рук оценивалась по наличию потенциала действия при антидромной стимуляции перечисленных нервов; на ногах потенциал действия регистрировали в ответ на стимуляцию глубокой ветви *n. peroneus* или икроножного нерва (*n. suralis*). F-волны регистрировались для всех выбранных моторных нервов рук и ног с определением их наличия в ответ на 20 последовательных стимулов, а также оценкой их минимальной латентности с обеих сторон.

Результаты

У 5 пациентов, в момент исследования находившихся в состоянии спинального шока на всех стадиях

ПСМТ, F-волны не регистрировались. У 3 пациентов отмечалось снижение амплитуды М-ответа с мышц кистей, у 2 — амплитуды ответов были в пределах нормы при неизменных амплитудных характеристиках М-ответов с мышц стоп. Скорость проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног соответствовала нормативным значениям. У 10 пациентов, клинически вышедших из стадии спинального шока, отмечалось наличие F-волн, однако у 2 F-волны регистрировались только с *n. tibialis* — клинически отмечались спонтанные движения в конечностях (рис. 1).

У 8 пациентов F-волны регистрировались со всех тестируемых нервов. Скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног оставалась неизменной. Обращало на себя внимание снижение амплитуды М-ответа с мышц кистей у обоих пациентов с выпавшими F-волнами с нервов рук, но имевших F-волны с неизменной латентностью с *n. tibialis*, а также у 2 пациентов с наличием F-волн со всех тестируемых нервов, с увеличенной на 20–25 % минимальной латентностью F-волн с нервов рук (см. таблицу).

При наличии F-волн отмечалась их 100 % представленность в ответ на 20 последовательных стимулов со всех исследуемых нервов. Амплитуды сенсорных потенциалов оставались в пределах нормативных значений у всех 15 пациентов. У 7 больных со снижением М-ответа с мышц кистей как в период спинального шока, так и после его завершения отмечалось раннее развитие гипотрофических изменений в дистальных отделах рук.

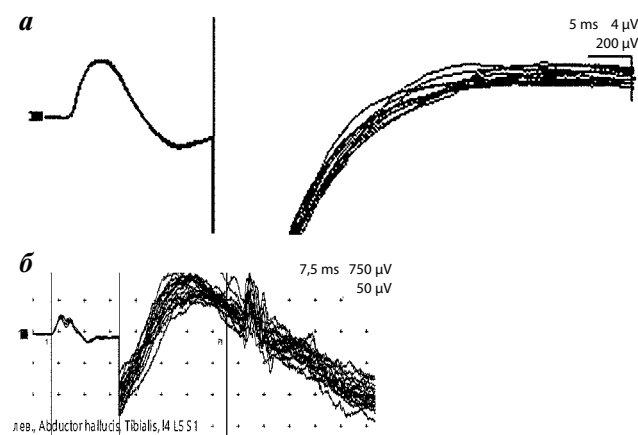


Рис. 1. Стимуляционная электромиография, регистрация F-волн: а — отсутствие F-волн с *m. abductor pollicis brevis* в ответ на стимуляцию *n. medianus* слева; б — F-волны с *m. abductor hallucis* в ответ на стимуляцию *n. tibialis* слева. Минимальная латентность 42 мс ($N = 43,2 \pm 3,2$ мс); представленность — 100 %

Fig. 1. Stimulation electromyography, registration of F-waves: а — the absence of F-waves with *m. abductor pollicis brevis*, in response to stimulation of *n. medianus* on the left; б — F-waves with *m. abductor hallucis*, in response to stimulation of *n. tibialis* on the left. The minimum latency is 42 ms ($N = 43.2 \pm 3.2$ ms); representation of 100 %

Зависимость электромиографических показателей и клинического проявления от наличия/отсутствия спинального шока и его периода
 Dependence of electromyographic parameters and clinical on the presence/absence and period of spinal shock

Наличие/отсутствие спинального шока Presence/absence of spinal shock	Период позвоночно-спинномозговой травмы Period of spinal cord injury	Оценка по шкале ASIA (вариант) Score ASIA (variant)	Амплитуда М-ответа (усредненная с кисти)* M-response amplitude (averaged from the brush)*	Наличие/отсутствие F-волны Presence/absence of F-wave	Состояние мышц кистей в восстановительном периоде The condition of hand's muscles in the recovery period
+	О A	A	↓	—	Гипотрофия Hypotrophy
+	О A	A	↓	—	Гипотрофия Hypotrophy
+	Р E	A	N	—	—
+	Р E	A	N	—	—
+	ПР IM	A	↓	—	Гипотрофия Hypotrophy
—	О A	B	↓	+**	Гипотрофия Hypotrophy
—	Р E	B	↓	+**	Гипотрофия Hypotrophy
—	Р E	B	↓	+***	Гипотрофия Hypotrophy
—	Р E	B	↓	+***	Гипотрофия Hypotrophy
—	Р E	C	N	+	—
—	ПР IM	C	N	+	—
—	ПР IM	C	N	+	—
—	ПР IM	C	N	+	—
—	П L	C	N	+	—
—	П L	C	N	+	—

*СРВ усредненная — в норме; **F-волна регистрировалась только с n. tibialis; ***F-волна регистрировалась с увеличенной латентностью с периферических нервов рук.

*Averaged NCV — normal; **F-wave was recorded only from n. tibialis; ***F-wave recorded with increased latency from peripheral hand nerves.

Примечание. Период позвоночно-спинномозговой травмы: О — острый, Р — ранний, ПР — промежуточный, П — поздний, СРВ — скорость распространения возбуждения, ASIA — Американская ассоциация спинальной травмы, N — норма.

Note. The period of spinal cord injury: A — acute, E — early, IM — intermediate, L — late, NCV — nerve conduction velocity, ASIA — American Spinal Injury Association, N — normal.

При проведении нейровизуализации объемы поражения были сопоставимы и однотипны (рис. 2).

Таким образом, при оценке F-волн у пациентов с осложненной ПСМТ выявлены следующие закономерности:

- 1) в период спинального шока F-волны могут не регистрироваться в ответ на стимуляцию всех анализируемых нервов;
- 2) признаки спинального автоматизма сопровождаются появлением F-волн нормальной латентности и только с n. tibialis;

- 3) снижение амплитуды М-ответа с миотомов кистей является неблагоприятным прогностическим критерием развития ПСМТ и проявляется развитием гипотрофии мышц кистей;
- 4) длительность спинального шока вариабельна, не коррелирует со сроками периодов ПСМТ;
- 5) регистрация F-волн с n. tibialis — временной маркер для проведения диагностической транскраниальной магнитной стимуляции с целью оценки состоятельности кортикоспинального тракта.

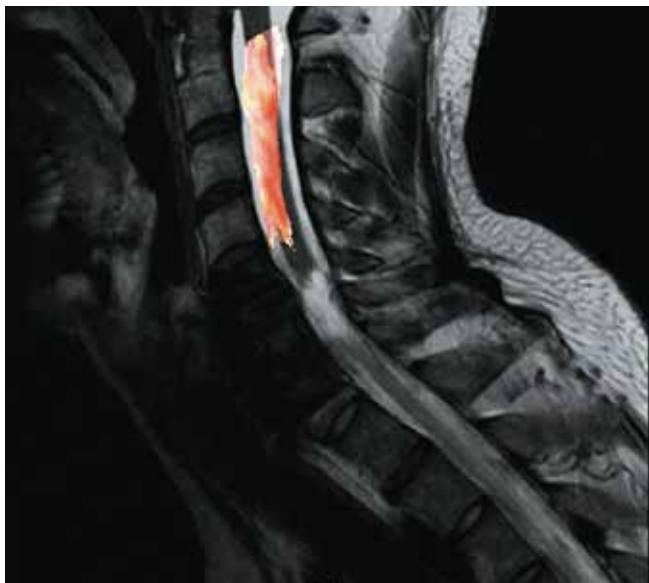


Рис. 2. Пациент С., 26 лет. Магнитно-резонансная томография с трактографией шейного отдела позвоночника: компрессионно-оскольчатый перелом С6–С7

Fig. 2. Patient S., 26 y. o. Magnetic resonance imaging with tractography of the cervical spine: compression-comminuted fracture of C6–C7

Обсуждение

Результаты нашего наблюдения подтвердили выпадение F-волн во время спинального шока, описанное ранее в литературе у пациентов в остром периоде ПСМТ [5]. Среди причин, объясняющих отсутствие F-волн при спинальном шоке, в первую очередь рассматриваются нарушения морфофункциональных связей проводящих путей спинного мозга [13, 14]. Это подтверждается повышением порога гиперполяризации мембраны сегментарных нейронов независимо от их удаленности от места травмы. Даже в случае локализации повреждения на шейном уровне наблюдается отсутствие F-волн с *n. tibialis* и *n. peroneus*, берущих свое начало от клеток передних рогов спинного мозга на уровне поясничного утолщения. При супрамаксимальной электрической стимуляции, достаточной для активации пула мотонейронов, способных генерировать F-волны в норме, регистрации данного феномена не происходит [17].

Однако анализ данных литературы показал, что обнаруженная особенность — появление F-волн в первую очередь с *n. tibialis* — остается неясной с позиции нейрофизиологии.

Можно предположить, что восстановление депolarизации мембраны пула мотонейронов, соответствующих проекции *n. tibialis* в спинном мозге, происходит раньше групп мотонейронов, соответствующих проекции срединного и локтевого нерва вследствие размождения и контузии во время травмы в большей

степени передних рогов спинного мозга на уровне шейного утолщения, чем кортикоспинального тракта. Следовательно, именно этот пул мотонейронов в первую очередь восстанавливается после включения механизмов адаптации.

Снижение амплитуды вызванных М-ответов с миотомов кистей в ранних сроках ПСМТ и последующая корреляции этого феномена с развитием ранних гипотрофий, в том числе у пациентов с увеличенной латентностью F-волн с нервов рук, подтверждают травматический характер повреждения не только кортикоспинального тракта, но и мотонейронного аппарата передних рогов шейного утолщения спинного мозга.

Объективизация повреждения кортикоспинального тракта посредством диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с ПСМТ возможна по завершении спинального шока, и, как показывает наше наблюдение, нейрофизиологическим временным маркером для этого является появление F-волн с *n. tibialis*.

Принятая в России классификация периодов ПСМТ, как показывает анализ литературы и собственные данные, утратила свою актуальность с позиции нейрофизиологической и клинической корреляции. Длительность спинального шока, объем повреждения, течение травматической болезни вариабельны и не имеют четких временных границ, в связи с чем оправдано использование терминов «острая и хроническая ПСМТ», а также «полный и неполный анатомический перерыв» спинного мозга, используемых в англоязычной литературе [16].

Заключение

Регистрация F-волны должна быть обязательным компонентом стимуляционной диагностической ЭНМГ в случае верификации состояния спинального шока. Данный феномен позволяет нейрофизиологически верифицировать окончание спинального шока и косвенно (по времени его восстановления с *n. tibialis*) судить о сохранности нижнего мотонейрона в зоне повреждения. Проведение транскраниальной магнитной стимуляции с целью оценки проводящей функции кортикоспинального тракта целесообразно у пациентов с последствиями ПСМТ только после окончания периода спинального шока, подтверждающегося регистрацией F-волн с *n. tibialis*. Периоды ПСМТ не коррелируют со временем окончания спинального шока, длительность которого вариабельна. Снижение амплитуды М-ответов с мышц кистей является неблагоприятным прогностическим критерием течения ПСМТ в связи с полной или частичной утратой функции мотонейронов спинного мозга на уровне шейного утолщения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Magladeri J.W., McDougal D.B. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. I. Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers. *Bull John Hopkins Hosp* 1950;86(5):265–300. PMID: 15414383.
2. Kimura J. Electrodagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Philadelphia: Oxford University Press, 1989. P. 710.
3. Kimura J., Yanagisawa H., Yamada T. et al. Is the F-wave elicited in a select group of motoneurons? *Muscle and Nerve* 1984;7(5):392–9. PMID: 6738578. DOI:10.1002/mus.880070509.
4. Kimura J. F-wave velocity in central segment of the median and ulnar nerves: A study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1974;24:534–46. PMID: 4857549. DOI: 10.1212/wnl.24.6.539.
5. Curt A., Keck M.E., Dietz V. Clinical value of F-wave recordings in traumatic cervical spinal cord injury. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105(3):189–93. PMID: 9216487. DOI: 10.1016/s0924-980x(97)96626-1.
6. Atkinson P.P., Atkinson J.L.D. Spinal shock. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71(4):384–9. PMID: 8637263. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)64067-6.
7. Раздольский И.Я. Общие вопросы диагностики травматических повреждений и заболеваний спинного мозга и позвоночника. Руководство по хирургии. Москва: Медгиз, 1963. С. 181. [Razdolskiy I.Ya. Common issues of diagnosis of traumatic injuries and diseases of the spinal cord and spine. Surgery guide. Moscow: Medgis, 1963. P. 181. (In Russ.).]
8. Furlan J.C., Noonan V., Singh A., Fehlings M.G. Assessment of impairment in patients with acute traumatic spinal cord injury: a systematic review of the literature. *J Neurotrauma* 2011;28:1445–77. PMID: 20030559. DOI: 10.1089/neu.2009.1152.
9. Shiller H.H., Stalberg E. F-responses studied with thingle fiber EMG in normal subject and spastic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978;41:45–3. PMID: 621530. DOI: 10.1136/jnnp.41.1.45.
10. Jates S.K., Brown W.F. Characteristics of the F-response6 a single motor unit study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr* 1979;42:161–70. PMID: 422964. DOI: 10.1136/jnnp.42.2.161.
11. Николаев С.Г. Практикум по клинической электронейромиографии. Иваново: ИГМА, 2003. С. 264. [Nikolaev S.G. Practicum on clinical electroneuromyography. Ivanovo: IGMA, 2003. P. 264. (In Russ.).]
12. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто, 2013. С. 85–95. [Nikolaev S.G. Electromyography: clinical practicum. Ivanovo: PresSto, 2013. P. 85–95. (In Russ.).]
13. Liberson W.T., Chen L.Y., Fok S.K. et al. H-reflexes and F-waves in hemiplegics. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1977;17:247–64. PMID: 923505.
14. Leis A.A., Stetkarova I., Beric A., Stokic D.S. The relative sensitivity of F-wave and H-reflex to changes in motoneuronal excitability. *Muscle Nerve* 1996;19:1342–4. PMID: 8808662. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199610)19:10<1342::aid-mus13>3.3.co;2-c.
15. Hernández-Laín A., Piedras M.J., Cavada C. Functional evaluation of paraplegic monkeys (macaca mulatta) over fourteen months post-lesion. *Neurosci Res* 2011;69(2):144–53. PMID: 21093503. DOI: 10.1016/j.neures.2010.11.003.
16. Kirshblum S.C., Memmo P., Kim N. et al. Comparison of the revised 2000 American Spinal Injury Association classification standards with the 1996 guidelines. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81(7):502–5. PMID: 12131176. DOI: 10.1097/00002060-200207000-00006.
17. Petersen J.A., Spiess M., Curt A. et al. Upper limb recovery in spinal cord injury: involvement of central and peripheral motor pathways. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31(5):432–41. PMID: 28132610. DOI: 10.1177/1545968316688796.

Вклад авторов

Д.С. Каньшина: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов;

А.Н. Кузнецов: участие в анализе собранных данных, редактирование текста рукописи;

С.Г. Николаев: участие в анализе собранных данных, участие в обзоре публикаций по теме статьи;

О.И. Виноградов: участие в анализе собранных данных, редактирование текста рукописи;

Д.В. Яковлева: сбор материалов исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

D.S. Kan'shina: scientific management of research, developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;

A.N. Kuznetsov: participation in the analysis of obtained data, editing the text of article;

S.G. Nikolaev: participation in the analysis of obtained data, participation in the reviewing of publications of the article's theme;

O.I. Vinogradov: participation in the analysis of obtained data, editing the text of article;

D.V. Yakovleva: collection of research materials, editing the text of article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Каньшина/D.S. Kan'shina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>

А.Н. Кузнецов/A.N. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1623>

С.Г. Николаев/S.G. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1623>

О.И. Виноградов/O.I. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>

Д.В. Яковлева/D.V. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-4874-248X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.06.2018. **Принята к публикации:** 20.02.2019.

Article received: 18.06.2018. **Accepted for publication:** 20.02.2019.

Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств

Е.С. Ильина¹, В.А. Шалыгин¹, Д.В. Иващенко¹, М.И. Савельева¹, И.И. Синицина¹, Е.П. Семенова¹,
С.В. Горбатенкова², С.Н. Пузин¹, О.Т. Богова¹, Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» Минздрава России;
Россия, 109472 Москва, Волгоградский пр-т, 168

Контакты: Екатерина Сергеевна Ильина katelina@mail.ru

В статье рассмотрены аспекты лекарственно-индуцированных падений у коморбидных пациентов старческого возраста на фоне полипрагмазии, а также оценена роль сочетанного применения лекарственных средств, отнесенных к высокоопасным по риску падения. Проведен лекарственный аудит базы данных получаемой фармакотерапии у пациентов старше 75 лет с коморбидной патологией на предмет выявления лекарственных средств, отнесенных к высокоопасным по риску падения, ранжированных по степени этого риска согласно светофорной классификации, и их значимых взаимодействий. Представлены данные по анализу исследования вклада психотропных, кардиологических лекарственных средств и их сочетания на риск развития падения в стационаре у коморбидных пациентов старческого возраста на фоне полипрагмазии.

Ключевые слова: гериатрические пациенты, старческий возраст, коморбидные пациенты, падения, психотропные лекарственные средства, повышающие риск падения кардиологические лекарственные средства, лекарственно-индуцированные падения

Для цитирования: Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В. и др. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):67–74.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-67-74

Falls in elderly patients with comorbidity, which were prescribed combined application of psychotropic and cardiovascular medicines

E.S. Ilina¹, V.A. Shalygin¹, D.V. Ivashchenko¹, M.I. Savelieva¹, I.I. Sinitsina¹, E.P. Semenova¹,
S.V. Gorbatenkova², S.N. Puzin¹, O.T. Bogova¹, D.A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St.,
Moscow 125993, Russia;

²State Budgetary Health Institution "Hospital for War Veterans No. 2 of the Moscow Health Department"
of the Ministry of Health of Russia; 168 Volgogradsky prospect, Moscow 109472, Russia

The article discusses aspects of drug-induced falls in elderly comorbid patients against the background of polypragmasy and also assesses the role of drug interactions that are highly dangerous according to the risk of falling. A drug audit of the obtained pharmacotherapy data-base was performed in patients with comorbid pathology older than 75 years, in order to identify fall-risk-increasing drugs, ranked according to the degree of risk of falling, their significant interactions and with using the traffic light classification. The data on the analysis of the contribution of psychotropic, cardiological drugs and their combination on the risk of developing a fall in the hospital in comorbid patients of old age against polypragmasy are presented.

Key words: geriatric patients, old age, comorbid patients, falls, psychotropic drugs, drugs that increase the risk of falling, drug-induced falls

For citation: Ilina E.S., Shalygin V.A., Ivashchenko D.V. et al. Falls in elderly patients with comorbidity, which were prescribed combined application of psychotropic and cardiovascular medicines. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):67–74.

Введение

Улучшение результатов лечения, безопасность и обеспечение наиболее благоприятных исходов для пациентов — одна из приоритетных задач современной медицины. Множество принимаемых лекарственных средств (ЛС), связанное с большим числом накопленных патологий у гериатрических пациентов, способствует повышению вероятности назначения потенциально нежелательных ЛС и, как следствие, развитию повышенных рисков побочных эффектов [1]. Кроме того, у пожилых людей отмечаются существенные изменения в положительных и отрицательных ответах на прием определенных групп ЛС. Возрастные особенности организма приводят к изменению показателей фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что, в свою очередь, может повысить риск развития нежелательных лекарственных реакций [2]. С учетом мировой тенденции к увеличению продолжительности жизни этот аспект требует рассмотрения, изучения и решения. Между тем международные исследования показали: большинство госпитализаций, связанных с ненадлежащим назначением ЛС и развитием нежелательных лекарственных реакций, потенциально можно предупредить [3].

К серьезным осложнениям фармакотерапии у пожилых относятся лекарственно-индуцированные падения. Поскольку потеря равновесия является наиболее распространенной причиной травм, повышения инвалидизации и смертности среди пациентов старше 65 лет, проблема профилактики падений остается весьма актуальной [4, 5]. Многочисленные факторы риска падений принято подразделять на внутренние (немодифицируемые) и внешние (модифицируемые). Возраст, пол, старческая астения, множественная коморбидная патология, нарушения баланса и походки, зрения, когнитивные расстройства, нарушения мочеотделения и генетические особенности относятся к внутренним факторам, увеличивающим риск падения. К внешним факторам относят параметры окружающей среды, включая плохую обувь, скользкие полы, плохое освещение, лестницы, неровность поверхности и т. д. К модифицируемым факторам риска относят также полипрагмазию (одновременный прием 5 и более ЛС) и назначение ЛС, прием которых ассоциирован с повышенным риском падения.

Регуляторные органы разных стран создают рекомендации и руководства по профилактике падений для пациентов пожилого возраста, включающие лекарственный аудит с выявлением ряда ЛС [6, 7]. В этих документах отражены определенные группы ЛС, повышающих риск падения (ЛСПРП) (*Fall-risk-increasing drugs, FRIDs*) [8–12]. В настоящее время не существует общепринятой классификации, тем не менее многие исследователи к ЛСПРП относят:

I. Психоактивные средства (психотропные):

1) антидепрессанты;

2) снотворные средства;

3) антипсихотические средства;

4) противосудорожные средства;

5) наркотические анальгетики.

III. Лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (кардиологические):

1) антиаритмические средства;

2) гипотензивные препараты;

3) диуретические препараты.

III. Другие.

Британское гериатрическое общество и Национальный институт здоровья и совершенствования клинической помощи (NICE, Британия) рекомендовали светофорную классификацию ЛСПРП, разработанную на основании проведенной работы А. Darovsky в госпитале Дж. Редклифа, в Оксфорде [13, 14], которая включает ЛС из первых двух групп и дополнена ЛС с антихолинергической активностью, антигистаминными и рядом других. Все препараты в данной классификации разделены на 2 подгруппы: психотропные и кардиологические. В этой шкале различным цветом (красный, оранжевый, желтый) отмечены ЛСПРП по выраженности степени их негативного влияния на риск падения. При этом следует отметить, что в отношении взаимосвязи падений и назначения психотропных ЛСПРП существует большое число публикаций с высокой доказательной базой, тогда как влияние кардиологических препаратов на повышение риска падения, закономерное и логично обоснованное, не всегда имеет достоверные доказательства. Этот факт обусловлен несколькими аспектами: пациенты старшей возрастной группы крайне редко включаются в клинические исследования, множественная сопутствующая патология может быть ограничением по критериям включения, невозможно осуществить контролируемую отмену (или замену на плацебо) кардиологических ЛС по причине необходимости их постоянного использования по жизненным показаниям. Все это приводит к низкой доказательной базе по оценке влияния кардиологических ЛС на риск падения. Следовательно, формирование заключений относительно опасности применений ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний возможно путем косвенных анализов, без непосредственной отмены группы ЛС, влияющих на функцию сердечно-сосудистой системы, что и продемонстрировало наше исследование.

Причинами падений на фоне приема ЛСПРП, в том числе опосредованными, являются следующие состояния:

1) артериальная гипотензия, в том числе ортостатическая гипотензия, вазовагальный синдром и каротидная синусовая гиперчувствительность;

2) седация, спутанность сознания, когнитивные нарушения, что увеличивает время ответа на нарушения равновесия;

- 3) брадикардия, тахисистолия и периоды асистолии;
- 4) нарушения зрения;
- 5) гипогликемия.

Отдельно стоит упомянуть об увеличении риска падений при полипрагмазии за счет увеличения вероятности назначения потенциально нежелательных ЛС, а также развития нежелательных межлекарственных взаимодействий. Так, использование 4 и более ЛС было связано с достоверным повышением риска падений. При одновременном приеме от 5 до 9 ЛС отмечено увеличение риска в 4 раза, тогда как для лиц, использующих 10 и более ЛС, риск падений возрастает 6-кратно [15–18].

Материалы и методы

Мы проанализировали 966 историй болезни пациентов многопрофильного стационара старше 75 лет с коморбидными состояниями по заболеваниям системы органов кровообращения (сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями) за период 2011–2016 гг. Оценили листы назначений пациентов и попарно методами описательной статистики через таблицы сопряженности проанализировали взаимосвязь между всеми выявленными комбинациями принимаемых ЛСПРП и развитием падений. Достоверность взаимосвязи определяли методом χ^2 Пирсона, достоверными считали значения $p < 0,05$. Для анализа использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics версии 20.

Результаты

Проанализированы в общей сложности 966 историй болезни – 634 женщин и 332 мужчин, средний

возраст $85,3 \pm 4,7$ года. Падение отмечалось у 160 пациентов (31 мужчины и 129 женщин) – 1-я группа, для сравнения были собраны данные пациентов без падения в стационаре и без анамнеза падений – 2-я группа ($n = 806$). Показатель полиморбидности составил $8,89 \pm 2,60$ у мужчин и $8,50 \pm 2,21$ у женщин в 1-й группе и $7,46 \pm 1,50$ у мужчин и $7,18 \pm 1,58$ у женщины в группе сравнения. Показатель полипрагмазии составил $9,55 \pm 2,55$ и $8,85 \pm 2,39$ ($p \leq 0,05$) в исследуемых группах соответственно (табл. 1).

При проведении лекарственного аудита и анализа комбинаций психотропных и кардиологических препаратов (согласно светофорной классификации ЛСПРП) нами выявлены значимые комбинации, ассоциированные с развитием падения в исследуемых группах (табл. 2).

Следует отметить ограничение нашего исследования: в каждом случае была одномоментно проанализирована лишь часть из 966 пациентов, а именно данные тех пациентов, у которых выявлена установленная комбинация ЛС. По результатам исследования из всех возможных комбинаций получаемых препаратов у проанализированных пациентов ($n = 242$) 25 комбинаций ЛСПРП из двух подгрупп (кардиологическая и психотропная) достоверно взаимосвязаны с падениями ($p < 0,05$).

Был выявлен повышенный риск падения при сочетании нейролептиков и снотворных ($p = 0,02$), а также нейролептиков и Н-холинолитиков ($p = 0,016$). Однако рассчитать отношение шансов (ОШ) для данных переменных не представляется возможным, так как у 100 % пациентов с данной комбинацией наблюдались падения (см. табл. 2).

Таблица 1. Демографические и фармакологические показатели в исследуемых группах

Table 1. Demographic and pharmacological indicators in the studied groups

Показатели* Indicators*	1-я группа (падение) ($n = 160$) 1 st group (fall) ($n = 160$)		2-группа (сравнение) ($n = 806$) 2 nd group (comparison) ($n = 806$)		p
	Мужчины ($n = 31$) Men ($n = 31$)	Женщины ($n = 129$) Women ($n = 129$)	Мужчины ($n = 301$) Men ($n = 301$)	Женщины ($n = 505$) Women ($n = 505$)	
Средний возраст, лет Average age, years	$86,27 \pm 5,73$	$87,32 \pm 4,99$	$84,63 \pm 5,33$	$83,83 \pm 4,71$	$p \leq 0,05$
Полиморбидность Polymorbidity	$8,89 \pm 2,60$	$8,50 \pm 2,21$	$7,46 \pm 1,50$	$7,18 \pm 1,58$	$p \leq 0,05$
Индекс коморбидности Charlson Charlson comorbidity index	$9,6 \pm 2,2$		$8,8 \pm 1,9$		$p > 0,05$
Среднее число лекарственных средств Average number of drugs	$9,36 \pm 1,87$	$9,6 \pm 2,7$	$8,36 \pm 2,21$	$9,11 \pm 2,45$	$p \leq 0,05$
Среднее число ЛСПРП Average number of FRIDs	$1,05 \pm 0,94$	$1,27 \pm 0,97$	$0,92 \pm 0,88$	$1,14 \pm 1,01$	$p \leq 0,05$

*Различия параметров между группами в зависимости от пола не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

*Differences in parameters between groups depending on gender, didn't reach statistical significance ($p > 0,05$).

Примечание. ЛСПРП – лекарственные средства, повышающие риск падения.

Note. FRIDs – fall-risk-increasing drugs.

Таблица 2. Выявленные значимые комбинации лекарственных средств, повышающих риск падения и развитие падения в стационаре
Table 2. Identified significant combinations of fall-risk-increasing drugs and the development of falling in the hospital

Вид взаимодействия и его наличие Type of interaction and its presence iACE		Падение Fall				Достовер- ность различий (<i>p</i>) Significance of differences (<i>p</i>)	Количество проанализиро- ванных случаев (<i>n</i>) Number of cases analyzed (n)	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
		Нет No		Есть Yes				
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Антигистаминные препараты и иАПФ Antihistamines and iACEs	Есть Yes	45	7,4	19	19,6	0,001*	709	3,07 (1,7–5,5)
	Нет No	567	92,6	78	80,4			
Н-холинолитики и нейролептики H-anticholinergics and neuroleptics	Есть Yes	0	0,0	2	16,7	0,016*	92	—
	Нет No	80	100,0	10	83,3			
Снотворные и нейролептики Sleeping pills and neuroleptics	Есть Yes	0	0,0	3	25,0	0,02*	92	—
	Нет No	80	100,0	9	75,0			
Нейролептики и нитраты Neuroleptics and nitrates	Есть Yes	48	18,3	1	3,0	0,024*	296	0,14 (0,01–1,1)
	Нет No	215	81,7	32	97,0			
Тиазидные диуретики и блокаторы кальциевых каналов Thiazide diuretics and calcium channel antagonists	Есть Yes	93	55,4	13	92,9	0,009*	182	10,48 (1,3–82)
	Нет No	75	44,6	1	7,1			
Снотворные и бета-адренобллка- торы Sleeping pills and beta-blockers	Есть Yes	9	1,7	6	7,9	0,006*	619	5,09 (1,8–14,7)
	Нет No	534	98,3	70	92,1			
Н-холинолитики и бета-адрено- блокаторы H-anticholinergics and beta-blockers	Есть Yes	5	0,9	5	6,6	0,004*	619	7,58 (2,1–26,8)
	Нет No	538	99,1	71	93,4			
Бета-адреноблокаторы (офтальмологические) и бензодиазепины Beta-blockers (ophthalmological) and benzodiazepines	Есть Yes	0	0,0	2	66,7	0,004*	39	—
	Нет No	36	100,0	1	33,3			
Бета-адреноблокаторы (офтальмологические) и иАПФ Beta-blockers (ophthalmological) and iACEs	Есть Yes	44	7,2	16	16,5	0,005*	709	2,55 (1,4–4,7)
	Нет No	568	92,8	81	83,5			
Альфа-адреноблокаторы и иАПФ Alpha-blockers and iACEs	Есть Yes	75	12,3	3	3,1	0,005*	709	0,23 (0,1–0,7)
	Нет No	537	87,7	94	96,9			
Снотворные и иАПФ Sleeping pills and iACEs	Есть Yes	8	1,3	5	5,2	0,023*	709	4,1 (1,3–12,8)
	Нет No	604	98,7	92	94,8			

Продолжение табл. 2

The rest of the tab. 2

Вид взаимодействия и его наличие Type of interaction and its presence iACE		Падение Fall				Достовер- ность различий (<i>p</i>) Significance of differences (<i>p</i>)	Количество проанализиро- ванных случаев (<i>n</i>) Number of cases analyzed (n)	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
		Нет No		Есть Yes				
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Бетагистин и иАПФ Betahistine and iACEs	Есть Yes	11	3,8	9	10,6	0,024*	376	3,01 (1,2–7,5)
	Нет No	280	96,2	76	89,4			
Бета-адреноблокаторы (офтальмологические) и трици- клические антидепрессанты Beta-blockers (ophthalmological) and tricyclic antidepressants	Есть Yes	0	0,0	2	66,7	0,045*	12	—
	Нет No	9	100,0	1	33,3			
Нейролептики и АРА II Neuroleptics and AIIIRA	Есть Yes	2	1,8	2	20,0	0,034*	121	13,63 (1,7–109,9)
	Нет No	109	98,2	8	80,0			
Петлевые диуретики и нейролептики Loop diuretic and neuroleptics	Есть Yes	40	50,0	1	8,3	0,01*	92	0,09 (0,01–0,7)
	Нет No	40	50,0	11	91,7			
Бета-адреноблокаторы (офтальмологические) и нитраты Beta-blockers (ophthalmological) and nitrates	Есть Yes	12	4,6	5	15,2	0,029*	296	3,74 (1,2–11,4)
	Нет No	251	95,4	28	84,8			
Тиазидовые диуретики и нитраты Thiazide diuretics and nitrates	Есть Yes	157	59,7	26	78,8	0,037*	296	2,51 (1,1–6,0)
	Нет No	106	40,3	7	21,2			
Бета-адреноблокаторы (офтальмологические) и сердечные гликозиды Beta-blockers (ophthalmological) and cardiac glycosides	Есть Yes	8	6,2	5	27,8	0,011*	147	5,82 (1,7–20,4)
	Нет No	121	93,8	13	72,2			
Антигистаминные препара- та и сердечные гликозиды Antihistamines and cardiac glycosides	Есть Yes	8	6,2	5	27,8	0,011*	147	5,82 (1,7–20,4)
	Нет No	121	93,8	13	72,2			
Бета-адреноблокаторы (офтальмо- логические) и нейролептики Beta-blockers (ophthalmological) and neuroleptics	Есть Yes	5	6,3	4	33,3	0,015*	92	7,5 (1,7–33,7)
	Нет No	75	93,8	8	66,7			
иАПФ и тиазидовые диуретики iACEs and thiazide diuretics	Есть Yes	389	76,3	71	87,7	0,021*	591	2,21 (1,1–4,4)
	Нет No	121	23,7	10	12,3			
Снотворные и альфа-адреноблокаторы Sleeping pills and alpha-blockers	Есть Yes	3	2,8	2	40,0	0,015*	111	22,89 (2,7–191,8)
	Нет No	103	97,2	3	60,0			
Трициклические антидепрессанты и тиазидовые диуретики Tricyclic antidepressant and thiazide diuretics	Есть Yes	3	0,6	3	3,7	0,036*	591	6,5 (1,3–32,8)
	Нет No	507	99,4	78	96,3			

Окончание табл. 2

End of the tab. 2

Вид взаимодействия и его наличие Type of interaction and its presence iACE		Падение Fall				Достовер- ность различий (<i>p</i>) Significance of differences (<i>p</i>)	Количество проанализиро- ванных случаев (<i>n</i>) Number of cases analyzed (n)	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
		Нет No		Есть Yes				
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Антигистаминные препараты и ти- азидовые диуретики Antihistamines and thiazide diuretics	Есть Yes	40	7,8	16	19,8	0,002*	591	2,89 (1,5–5,5)
	Нет No	470	92,2	65	80,2			
Бетагистин и петлевые диуретики Betahistine and loop diuretic	Есть Yes	5	3,0	4	11,8	0,049*	198	4,24 (1,1–16,7)
	Нет No	159	97,0	30	88,2			

* $p \leq 0,05$

Примечание. АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note. AIIIRA – angiotensin II receptor blocker, iACE – angiotensin-converting enzyme inhibitors, OR – odds ratio, 95 % CI – 95 % confidential interval.

Наиболее опасными комбинациями ЛСПРП из кардиологической подгруппы по риску падения оказалось одновременное назначение тиазидовых диуретиков с антагонистами кальция (ОШ 10,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–82), либо с нитратами (ОШ 2,51; 95 % ДИ 1,1–6,0), либо с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (ОШ 2,21; 95 % ДИ 1,1–4,4). Комбинации ЛСПРП психотропной и кардиологической подгрупп в отношении наиболее опасного влияния на риск падения были представлены следующими парами: снотворные и адреноблокаторы (как альфа-адренорецепторов (ОШ 22,89; 95 % ДИ 2,7–191,8), так и бета-адренорецепторов (ОШ 5,09; 95 % ДИ 1,8–14,7)); снотворные и иАПФ (ОШ 4,1; 95 % ДИ 1,3–12,8); бетагистин с иАПФ (ОШ 3,01; 95 % ДИ 1,2–7,5) либо петлевыми диуретиками (ОШ 4,24; 95 % ДИ 1,1–16,7); Н-холинолитики и бета-адреноблокаторы (ОШ 7,58; 95 % ДИ 2,1–26,8); антидепрессанты и тиазидовые диуретики (ОШ 6,5; 95 % ДИ 1,3–32,8), нейролептики и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) (ОШ 13,63; 95 % ДИ 1,7–109,9).

Риск падения также увеличивался при сочетаниях офтальмологических бета-адреноблокаторов с нейролептиками (ОШ 7,5; 95 % ДИ 1,7–33,7), иАПФ (ОШ 2,55; 95 % ДИ 1,4–4,7), нитратами (ОШ 3,74; 95 % ДИ 1,2–11,4) и сердечными гликозидами (ОШ 5,82; 95 % ДИ 1,7–20,4).

Аналогично более высокая вероятность падения отмечена при комбинации антигистаминных препаратов с сердечными гликозидами (ОШ 5,82; 95 % ДИ 1,7–20,4), иАПФ (ОШ 3,07; 95 % ДИ 1,7–5,5) или тиазидовыми диуретиками (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,5–5,5).

Нами не было выявлено повышения риска падения при комбинации таких высокоопасных ЛС,

как нейролептики (красный уровень по светофорной шкале) с нитратами (красный уровень) (ОШ 0,14; 95 % ДИ 0,01–1,1) или с петлевыми диуретиками (оранжевый уровень) (ОШ 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,7), а также при комбинации альфа-адреноблокаторов с иАПФ (ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,1–0,7).

Ряд нежелательных вышеозначенных комбинаций был известен ранее, к примеру, согласно онлайн-анализатору межлекарственных взаимодействий интернет-сервиса, опасными являются комбинации нейролептиков со снотворными, АРА II, Н-холинолитиками, сочетание тиазидовых диуретиков с иАПФ или антидепрессантами, а также офтальмологических бета-адреноблокаторов с сердечными гликозидами. Но нет данных о потенциальной опасности других взаимодействий, которые увеличивали риск падений у участников нашего исследования [19].

Полученные результаты (см. табл. 2) позволяют выявить ряд закономерностей. Комбинации между психотропными препаратами хотя и представлены реже по сравнению с кардиологическими препаратами, но однозначно увеличивают риски развития падений. Комбинации ЛСПРП из кардиологической подгруппы между собой также достоверно увеличивают риск развития падений.

Отдельно следует упомянуть о повышении рисков при совместном использовании офтальмологических бета-адреноблокаторов с психотропными (антидепрессанты, бензодиазепины) и кардиологическими (иАПФ, нитраты) препаратами. Интересен тот факт, что одновременное назначение антигистаминных препаратов с ЛС обеих вышеозначенных групп увеличивают вероятность развития падений. При этом в ряде случаев, например, взаимодействия офтальмологических форм бета-адреноблокаторов с психотропными препаратами

или фуросемида с нейролептиками, достоверность взаимодействий получена на небольшом количестве наблюдений ввиду выраженных и однозначно прослеживаемых результатов. Это, тем не менее, может служить основой для дополнительных исследований с большим объемом подобных комбинаций с целью подтверждения полученных данных на большей выборке.

Заключение

У пациентов с коморбидными заболеваниями старших возрастных групп следует избегать сочетанного назначения психотропных и кардиологических ЛС, обладающих способностью повышать риск падения.

При сочетанном назначении психотропных ЛСПРП (нейролептиков и снотворных, а также нейролептиков и Н-холинолитиков) резко возрастает риск

падения. Аналогичные взаимозависимости выявлены для комбинаций ЛСПРП как между подгруппами, так и внутри кардиологической подгруппы. Так, наиболее опасными являются сочетания тиазидовых диуретиков с антагонистами кальциевых каналов, нитратами или иАПФ. Комбинации, которые существенно увеличивают риск падений, включают офтальмологические формы бета-адреноблокаторов с нитратами, нейролептиками, бензодиазепинами и антидепрессантами, а также нейролептиков с АРА II, снотворными или Н-холинолитиками.

Аудит листа назначений и уменьшение полипрагмазии, в том числе с использованием клинико-фармакологических методов оптимизации фармакотерапии, помогает снизить количество опасных комбинаций ЛСПРП и возможных нежелательных лекарственных реакций в виде лекарственно-индуцированных падений у гериатрических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fastbom J., Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging* 2015; 32(3):189–99. PMID: 25673123. DOI: 10.1007/s40266-015-0242-4.
2. Le Couteur D.G., McLachlan A.J., de Cabo R. Aging, drugs and drug metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(2):137–9. PMID: 21768500. DOI: 10.1093/gerona/glr084.
3. Milos V., Bondesson A., Magnusson M. et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics* 2014;14:40. PMID: 24674152. DOI: 10.1186/1471-2318-14-40.
4. Lee J., Choi M., Kim C.O. Falls, a Fear of Falling, and related Factors in Older Adults with Complex Chronic Disease. *J Clin Nursing* 2017;26:23–4. PMID: 28793363. DOI: 10.1111/jocn.13995.
5. Падения. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения (январь 2018). Доступно по: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>. [Falls. World Health Organization newsletter(january 2018). Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>. (In Russ.)].
6. Park H., Satoh H., Miki A. et al. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(12):1429–40. PMID: 26407688. DOI: 10.1007/s00228-015-1955-3.
7. Ming Y., Zecevic A. Medications and polypharmacy influence on recurrent fallers in community: a systematic review. *Canadian Geriatr J* 2018;26:21(1):14–25. PMID: 29581817. DOI: 10.5770/cgj.21.268.
8. Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas* 2013;75(1):51–61. PMID: 23523272. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.02.009.
9. Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701–7. PMID: 3205267. DOI: 10.1056/NEJM198812293192604.
10. De Vries M., Seppala L.J., Daams J.G. et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: I. Cardiovascular drugs. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(4):371.e1–9. PMID: 29396189. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.12.013.
11. Seppala L.J., Wermelink A.M., de Vries M. et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(4):371.e11–7. PMID: 29402652. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.12.098.
12. Seppala L.J., van de Glind E.M.M., Daams J.G. et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(4):372.e1–8. PMID: 29402646. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.12.099.
13. Darowski A., Dwight J., Reynolds J. Medicines and falls in hospital: guidance sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011. Available at: <http://www.drugsandfalls.com>.
14. Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т., Ильина Е.С. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств. Клиническая геронтология 2017;23:56–64. [Sjchev D.A., Zhuchkov A.V., Bogova O.T., Ilina E.S. Falls of elderly and senile patients: the contribution of drugs. *Klinicheskaya Gerontologiya = Clinical Gerontology* 2017;23:56–64. (In Russ.)].
15. National Health Service. Guidance Sheet 5. Caring for Care Homes: drugs and falls, 2015. Available at: <https://www.newdevonccg.nhs.uk/file/?rid=116549>.
16. Gnjdic D., Hilmer S.N., Blyth F.M. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65(9):989–95. PMID: 22742913. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.
17. Казаков А.С., Лепакхин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. Российский медико-биологический вестник 2013;3:70–6. [Kazakov A.S., Lepakhin V.K., Astakhova A.V. Complications of pharmacotherapy associated with the interaction of drugs. *Russkiy Mediko-biologicheskii Vestnik = Russian Biomedical Journal* 2013;3:70–6. (In Russ.)].
18. Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия. Клиническая фармакология и терапия 2018;27(5):57–63. [Chernyaeva M.S., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Drug-induced orthostatic hypotension. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy* 2018;27(5): 57–63. (In Russ.)].
19. Sutherland J.J., Daly T.M., Liu X. et al. Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS One* 2015;10(3):e0118991. PMID: 25739022. DOI: 10.1371/journal.pone.0118991.

Вклад авторов

Е.С. Ильина: общий дизайн исследования, набор материала, статистическая обработка, написание и правка рукописи статьи;
 В.А. Шалыгин: набор материала, статистическая обработка полученных данных;
 Д.В. Иващенко: статистическая обработка, проверка результатов;
 М.И. Савельева: работа с зарубежной литературой, правка конечного варианта рукописи;
 И.И. Синицина: обзор публикаций по теме статьи, правка конечного варианта рукописи;
 Е.П. Семенова, С.В. Горбатенкова: сбор первичных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 С.Н. Пузин: общее руководство;
 О.Т. Богова: общий дизайн исследования, конечная правка рукописи;
 Д.А. Сычев: общий дизайн исследования, итоговый анализ полученных данных, общее руководство.

Authors' contributions

E.S. Ilina: general study design, selection of materials, statistical processing, writing and editing of article text;
 V.A. Shalygin: selection of material, statistical processing of the data;
 D.V. Ivashchenko: statistical processing, checking of results;
 M.I. Savelyeva: work with foreign literature, editing the final version of the article;
 I.I. Sinitsina: review of publications on the topic of the article, editing the final version of the article;
 E.P. Semenova, S.V. Gorbatenkova: primary data, review of publications on the topic of the article;
 S.N. Puzin: general guide;
 O.T. Bogova: general study design, final article edits;
 D.A. Sychev: general study design, final analysis of the data obtained, general management.

ORCID авторов/ORCID authors

Е.С. Ильина/E.S. Ilina: <https://orcid.org/0000-0003-3012-551X>
 В.А. Шалыгин/V.A. Shalygin: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>
 Д.В. Иващенко/D.V. Ivashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2295-7164>
 М.И. Савельева/M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
 И.И. Синицина/I.I. Sinitsina: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>
 С.Н. Пузин/S.N. Puzin: <https://orcid.org/0000-0003-1030-8319>
 О.Т. Богова/O.T. Bogova: <https://orcid.org/0000-0001-5406-7225>
 Д.А. Сычев/D.A. Sychev: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.01.2018. **Принята к публикации:** 20.02.2019.

Article received: 17.01.2018. **Accepted for publication:** 20.02.2019.

Синдром Парри–Ромберга: клинический случай

В.Б. Войтенков¹, В.Н. Команцев², Е.В. Екушева³, Н.В. Скрипченко¹, Н.В. Марченко¹¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;²ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр-т, 11/12;³Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91**Контакты:** Владислав Борисович Войтенков vlad203@inbox.ru

Синдром Парри–Ромберга, также известный как прогрессирующая гемиатрофия лица, редкое приобретенное заболевание неясной этиологии, сопровождающееся атрофией кожи и подкожных структур лица. Мы представляем случай пациентки с синдромом Парри–Ромберга, 43 лет. Дебют заболевания у пациентки произошел, когда ей исполнилось 20 лет, на фоне полного благополучия. В течение 21-го года жизни происходила медленная атрофия подкожной жировой клетчатки левой половины лица, приведшая в итоге к характерным деформационным изменениям. Других жалоб и проявлений заболевания (эпилептических приступов, головных болей, вовлечения другой половины лица и/или конечностей) у пациентки на момент обследования не наблюдалось. По данным стимуляционной электронейромиографии и мигательного рефлекса, кожно-гальванического рефлекса, игольчатой электронейромиографии т. orbicularis oris с 2 сторон, компьютерной томографии костей черепа патологических изменений не выявлено. При проведении инфракрасной термографии выявлены изменения термограммы с асимметрией температур – снижением их на ипсилатеральной стороне. По данным магнитно-резонансной томографии отмечалась гипотрофия левой жевательной мышцы, левой поднижнечелюстной слюнной железы, уменьшение в объеме подкожной жировой клетчатки, изменения в белом веществе головного мозга.

Несмотря на характерную клиническую картину, синдром Парри–Ромберга остается малоизвестным широким кругам специалистов по нервно-мышечным заболеваниям. Необходимо более широкое ознакомление их с современными сведениями по диагностике, ведению и прогнозированию характера течения данного своеобразного заболевания.

Ключевые слова: синдром Парри–Ромберга, гемиатрофия лица, синдром «удара саблей»

Для цитирования: Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Екушева Е.В. и др. Синдром Парри–Ромберга: клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):75–82.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-75-82

Clinical case of Parry–Romberg syndrome

V.B. Voitenkov¹, V.N. Komantsev², E.V. Ekusheva³, N.V. Skripchenko¹, N.V. Marchenko¹¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency;
9 Professor Popov St., Saint Petersburg 197022, Russia;²Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;³Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency”; 11/12 Bolshoy Sampsonievsky Prospect, Saint Petersburg 194044, Russia

PParry–Romberg syndrome, also known as progressive hemifacial atrophy, is a rare clinical entity of unknown origin with atrophy of skin and subcutaneous fat changes. A classic case of Parry–Romberg syndrome in a woman age 43 is presented. Initial facial changes appeared at the age of 20 years amid complete well-being and in the next 21 years a subcutaneous fat atrophy of the left half face developed, resulting in characteristic deformity changes. No other complaints and manifestations of the disease (epileptic seizures, headache, involvement of the other half of the face and/or extremities) were present at the time of survey. The analysis of blink reflex, galvanic skin reflex, needle electromyography of the m. orbicularis oris from two sides, computed tomography of the skull bones revealed no pathological changes. The face infrared thermography confirmed asymmetric reduction of temperature on the ipsilateral side. Magnetic resonance scan showed hypotrophy of the left masticatory muscle, the left submandibular salivary gland, thinning of subcutaneous fat layer, changes in the white matter of the brain. Despite the typical clinical features the Parry - Romberg syndrome is a diagnostic challenge known and it is necessary to inform doctors about the latest achievements in the study of etiology, management and prognosis of the disorder.

Key words: Parry–Romberg syndrome, hemifacial atrophy, en coup de sabre

For citation: Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Ekusheva E.V. et al. Clinical case of Parry–Romberg syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):75–82.

Введение

Синдром Парри—Ромберга (СПР), также известный как прогрессирующая гемиатрофия лица, впервые описан С.Н. Раггу в 1825 г. и повторно — Н.М. Romberg в 1846 г. [1, 2]. Это редкое приобретенное заболевание, сопровождающееся атрофией кожи и подкожных структур лица (подкожной жировой клетчатки, иногда также мышц и костей) [3]. Схожий с локализованной формой склеродермии, синдром обычно характеризуется доброкачественным течением и отсутствием поражения внутренних органов; однако изменения со стороны нервной системы встречаются и описываются в 45 % случаев [3–5]. Чаще всего процесс унилатеральный, но иногда поражаются обе стороны лица, реже конечности [6]. Также известно о поражении глаз и волос (алопеция) [3, 7]. СПР, как правило, развивается в первое десятилетие жизни, реже в более старшем возрасте, и медленно прогрессирует в течение 2–20 лет, пока не наступает стабилизация, характеризующаяся обесображивающими изменениями [8]. Наиболее раннее наступление СПР описано у детей начиная с 1 года [9]. Отдельные сообщения описывают семейные случаи синдрома [10].

Синдром Парри—Ромберга наблюдается преимущественно у женщин [11, 12]. Неврологические нарушения у больных с СПР наблюдаются в 15–45 % случаев [3–5, 11]. Наиболее частыми неврологическими проявлениями заболевания выступают судорожные припадки (в 61 % случаев) [13], несколько реже — болевые синдромы различной этиологии: односторонние головные боли (44 %), в том числе мигрень (52 %), орофациальные боли и тригеминальная невралгия (9 %), некоторые из них резистентны к проводимой терапии [3]. Сообщается о возникновении гемипареза и когнитивных нарушений при СПР [10, 14, 15]. Поражение глаз и периорбитальной области возникает до 35 % случаев [11, 16] и представляет собой энтофтальмит, обусловленный атрофией ретробульбарной клетчатки, увеит, нейроретинит и синдром Горнера [3, 17].

Лабораторные и гистологические исследования обнаруживают признаки аутоиммунных воспалительных нарушений с признаками васкулопатии или без таковых [10, 13]. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 75 % случаев выявляют те или иные изменения (иногда очень умеренные, например, неспецифические очаги небольшого размера), причем у 2/3 пациентов билатеральные [5].

Распространенность СПР составляет около 1 на 250 000 человек. Этиология и патофизиология заболевания неизвестны [6]. Рассматриваются аутоиммунные и воспалительные механизмы развития СПР, в том числе васкулопатия, нарушение эмбриогенеза, а также дисфункция шейного симпатического ганглия [11]. В ряде случаев развитие синдрома относили к редким формам боррелиозной инфекции. Описано возникновение СПР при бульбарной форме полиомиелита [6, 18].

Особое затруднение для исследователей заключается в том, что единого представления о СПР нет. Существует ряд нозологических форм, тесно взаимосвязанных друг с другом и, по данным литературы, часто воспринимаемых как единое целое, однако некоторыми авторами четко разграничиваемых. Обсуждается взаимосвязь между морфеей (редким заболеванием, характеризующимся отвердением, утолщением кожи с изменением ее цвета и формированием вытянутых бляшек) и СПР, так как симптом «удара саблей» наблюдается при обоих этих состояниях [19–22]. Симптом может наблюдаться вне структуры СПР, как самостоятельная клиническая находка [23]. Также известны случаи СПР, при которых «удар саблей» отмечается на шее, а не на лице [24]. Единства мнений по поводу взаимосвязи этих клинических форм с СПР сегодня не существует.

В настоящее время стандартного алгоритма лечения СПР нет, а эффект проводимой терапии, как правило, сложно оценить. Лечение этого заболевания включает средства из групп кортикостероидов и цитостатиков, в частности метотрексат, циклофосфамид и азатиоприн, а также применение плазмафереза [17]. В ряде случаев наблюдается клиническое улучшение. Вместе с тем рандомизированные контролируемые исследования эффективности иммуносупрессивных препаратов при СПР еще не проводились [10, 11, 15]. Антиконвульсанты рекомендованы при наличии судорожных приступов. Описано применение витамина D₃, пенициллина, антибактериальных антималярийных средств с переменным успехом у больных с СПР [10]. При стабильном течении СПР показана пластическая коррекция, в том числе с использованием аутологичной жировой и мышечной ткани пациента [25, 26].

Исследования проведения по периферическим нервам и игольчатая электронейромиография мышц лица при СПР были начаты еще в 60-е гг. XX в. отечественными исследователями [27], но вследствие редкости синдрома количество описаний их ограничено; имеются отдельные сообщения [28, 29]. Нарушения проведения по лицевому нерву описаны в части случаев, отклонения со стороны мышц лица (все с признаками, по мнению авторов, первично-мышечного поражения) — у всех пациентов [25, 28], по сведениям других авторов, мышечные нарушения не описаны [30, 31]. По данным тригеминальных и болевых вызванных потенциалов отклонений от нормы не описывается [32]. Приводятся сведения об удлинении латентности поздних ответов R2 мигательного рефлекса [30, 32] (другие авторы сообщают об отсутствии таковых [33]) и снижении амплитуды пиков акустических стволовых вызванных потенциалов на ипсилатеральной стороне при отсутствии отклонений по данным соматосенсорных вызванных потенциалов с рук и ног [34].

Таким образом, нейрофизиологические находки при СПР отличаются такими же пестротой



Рис. 1. Пациентка Н., 43 лет. Изменения мягких тканей лица при синдроме Парри–Ромберга
Fig. 1. Patient N., 43 years. Facial changes in a patient with Parry–Romberg syndrome

и разнообразием, как и клинические и, вероятно, отражают различную этиологию и длительность данного синдрома в исследованных случаях.

Целью сообщения было представить собственное наблюдение СПР на стадии развернутых проявлений.

Материалы и методы

Мы наблюдали пациентку Н., 43 лет, страдающую СПР. Пациентка проходила обследование в связи с развившимся СПР в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» России. Проводились клиническое обследование, стимуляционная и игольчатая электронейромиография, исследование кожно-гальванического рефлекса (прибор НейроМВП, Нейрософт, Иваново), инфракрасная термография. Нейровизуализационное обследование включало МРТ (аппарат Philips Ingenia 1.5T, режимы T2 и FLAIR-ВИ, SWI) головы и компьютерную томографию (КТ) (аппарат Philips Ingenuity 128) костей черепа.

Результаты (описание клинического случая)

Пациентка Н., дебют заболевания в возрасте 20 лет (в 1998 г.), на фоне полного благополучия. Первым проявлением было потемнение кожи на лбу. В дальнейшем отмечена неуклонно прогрессирующая атрофия подкожной жировой клетчатки левой половины лица, которая достигла своего максимума через 10 лет и привела к стойкой характерной деформации лица с типичными изменениями по типу «удара саблей» (*en coup de sabre*) на лбу, верхней губе и подбородке (рис. 1).

Вследствие травмы левого глаза, полученной на 9-й год течения заболевания, на фоне развившегося энтофтальма зрение с этой стороны было потеряно. По данным осмотра окулиста зрение на левый глаз — 0. Через 3–4 года от начала клинических проявлений пациентка отмечала выраженный болезненный периодический спазм левой

жевательной мышцы, продолжавшийся в течение 4–5 последующих лет. Через 10 лет развития атрофических изменений их прогрессирование полностью прекратилось. Других жалоб и проявлений заболевания (эпилептических приступов, головных болей, вовлечения другой половины лица и/или конечностей) у пациентки на момент обследования не наблюдалось. В анамнезе были две попытки оперативного лечения синдрома с выполнением операции липофиллинга в 2010 г. (пересадка жировой ткани с живота на левую скуловую область), но пересаженная ткань полностью атрофировалась через 2–3 мес после вмешательства.

При проведении инфракрасной термографии выявлены изменения термограммы с асимметрией температур — снижением их на ипсилатеральной пораженной стороне, с термограммой, представляющей «проекцию костей черепа» на кожу лица; необходимо отметить, что эти изменения были умеренными (разность температур 1–2 °C) (рис. 2).

По данным МРТ отмечалось, что левое глазное яблоко «вдавлено» в полость орбиты, зрительный нерв имеет извитой ход, локальное утолщение роговицы левого глазного яблока до 3,7 мм. Мышцы левого глазного яблока истончены, уменьшено количество внутриорбитальной жировой клетчатки слева; гипотрофия левой жевательной мышцы, левой поднижнечелюстной слюнной железы. Подкожная жировая клетчатка слева уменьшена в объеме. В белом веществе лобных долей с обеих сторон (больше слева) и левой теменной доле субкортикально и перивентрикулярно визуализируются многочисленные участки повышенного МР-сигнала на T2- и FLAIR-ВИ, размерами от 1 до 5 мм, сливающиеся между собой перивентрикулярно телу левого бокового желудочка — дистрофического характера. В режиме SWI — признаки наличия обызвествлений в проекции бледных шаров с обеих сторон. Изменений периферических нервов, других отклонений от нормы по данным МРТ нет (рис. 3).

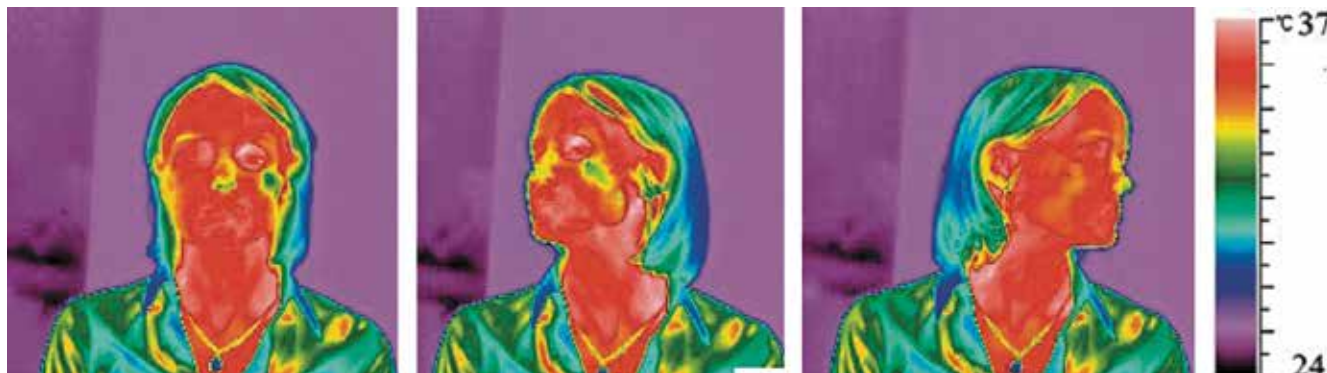


Рис. 2. Пациентка Н., 43 лет. Инфракрасная термограмма лица при синдроме Парри—Ромберга

Fig. 2. Patient N., 43 years. The infrared face thermogram for Parry—Romberg syndrome

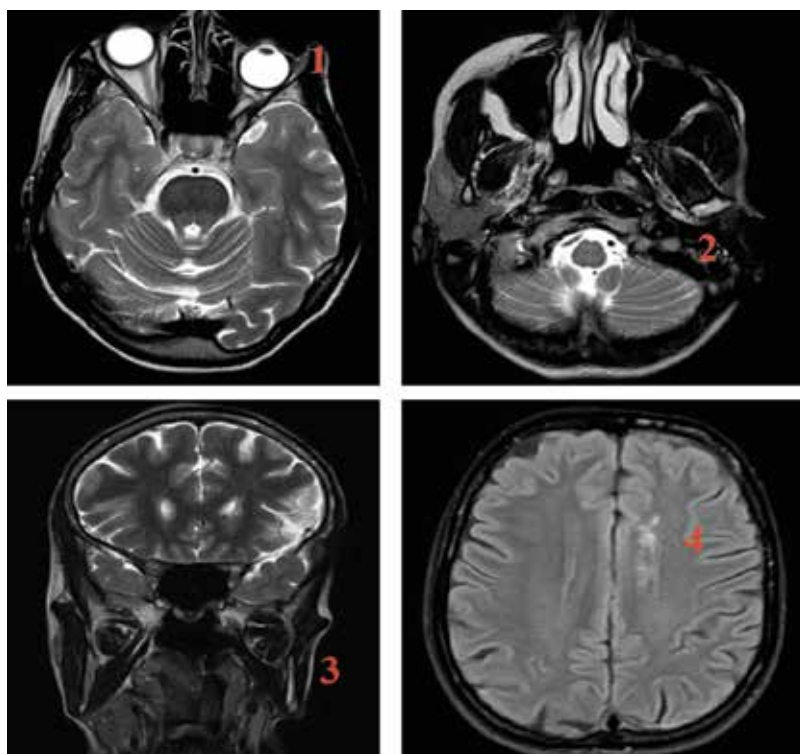


Рис. 3. Пациентка Н., 43 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга. Режимы T2- и FLAIR-ВИ, SWI. Изменения при синдроме Парри—Ромберга: левосторонний энтофтальм, извитость левого зрительного нерва, уменьшение количества внутриорбитальной жировой клетчатки (1); атрофия левой околоушной слюнной железы (2); гипотрофия левой жевательной мышцы и подкожно-жировой клетчатки (3); очаговые изменения в головном мозгу неспецифического характера, вероятнее всего, сосудистого генеза (4)

Fig. 3. Patient N., 43 years. Results of magnetic resonance imaging of the brain. Modes T2- and FLAIR-VI, SWI. Changes in Parry — Romberg syndrome: left-sided enophthalmos, tortuosity of the left optic nerve, reduction in the amount of intraorbital fatty tissue (1); atrophy of the left parotid salivary gland (2); malnutrition of the left chewing muscle and subcutaneous fat (3); focal changes in the brain of a non-specific nature, most likely of vascular origin (4)

По данным КТ костей черепа (МРР и 3D-реконструкции) со стороны поражения костных деструктивных изменений не выявлено, стенки орбиты с четкими, ровными контурами, структура костей не изменена (рис. 4).

По данным исследования проведения по лицевому нерву (М-ответ и мигательный рефлекс) отклонений не выявлено (рис. 5). По данным стимуляционной электромиографии на стороне поражения амплитуда М-ответа с т. nasalis была ниже на 13 % (1,4 и 1,6 мВ соответственно), латентности были одинаковы между

сторонами. Данные мигательного рефлекса были следующими: при стимуляции справа: с правой мышцы регистрируется ранний компонент R1 с минимальной латентностью 9,5 мс, поздний компонент R2 с минимальной латентностью 29,8 мс; с левой мышцы регистрируется поздний компонент R2 с минимальной латентностью 30,5 мс. При стимуляции слева: с левой мышцы регистрируется ранний компонент R1 с минимальной латентностью 9,6 мс, поздний компонент R2 с минимальной латентностью 28,4 мс; с правой мышцы



Рис. 4. Пациентка Н., 43 лет. Результаты компьютерной томографии костей черепа (3D-реконструкция). Нет костных изменений

Fig. 4. Patient N., 43 years. The results of computer tomography of the bones of the skull (3D-reconstruction). No bone changes

регистрируется поздний компонент R2 с минимальной латентностью 26,3 мс.

При исследовании проведения по периферическим нервам конечностей (моторным и сенсорным волокнам срединного и локтевого нервов) отклонений от возрастных нормативных показателей получено не было. По данным кожно-гальванического рефлекса с кисти и лица на стимуляцию срединного нерва потенциал на лице не зарегистрирован с обеих сторон, с кисти повышен справа по амплитуде (2,4 мВ), слева — снижен (0,42 мВ). Латентность без отклонений от нормы (латентность кожно-гальванической реакции справа 1,52 с, слева 1,47 с) (рис. 6).

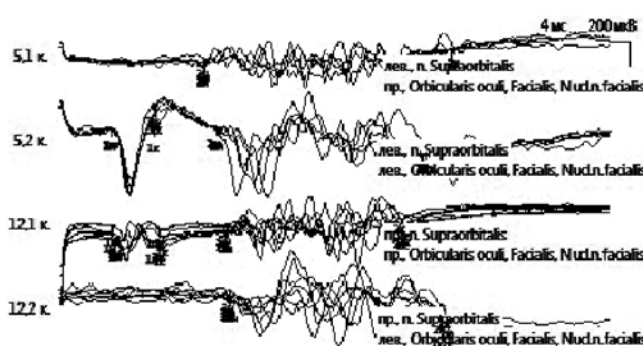
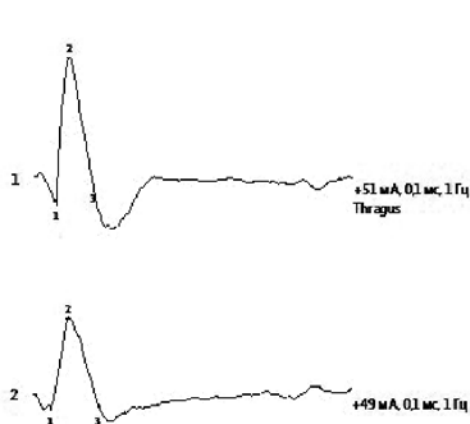


Рис. 5. Пациентка Н., 43 лет. Результаты стимуляционной электронейромиографии лицевого нерва (М-ответ) и данные мигательного рефлекса (m. orbicularis oculi)

Fig. 5. Patient N., 43 years. Results of facial nerve stimulation electroneuromyography (M-response) and blink reflex data (m. orbicularis oculi)

При проведении игольчатой электронейромиографии m. orbicularis oris с 2 сторон спонтанной активности не выявлено, параметры потенциалов двигательных единиц в пределах возрастной нормы, в режиме максимального произвольного напряжения мышц — паттерн полной интерференции.

Обсуждение

Таким образом, у наблюдаемой нами пациентки имело место типичное течение СПР, без описанного в литературе [6] вовлечения конечностей, лица на противоположной стороне, алопеции и болевого синдрома на момент исследования; изменения на МРТ головного мозга были неспецифичны и носили, вероятно, дисциркуляторный характер. Поражение глаза с амаврозом было усугублено его травмой в период уже наступившего энофтальма. Теплообмен лица грубо нарушен не был, также состояние мышц (в отличие от описанных в литературе первично-мышечных изменений) по данным игольчатой электронейромиографии без патологии; наблюдалось типичное клиническое течение (дебют во II декаде жизни, продолжительность периода прогрессирования — 10 лет). В литературе по СПР имеются указания на нарушения со стороны вегетативной нервной системы, отклонения параметров мигательного рефлекса [27, 29, 30, 32]; в описываемом нами случае таких нарушений выявлено не было.

Применявшиеся хирургические подходы к терапии — липофиллинг — были неэффективны; описываемые в литературе результаты данного вмешательства также различаются в зависимости от центра. В настоящее время активно разрабатывается косметологическое лечение СПР с протезированием подкожной жировой клетчатки с применением небиodeградирующих филлеров высокой плотности [35, 36]. Наблюдаемая нами пациентка готовится к проведению данного вмешательства.

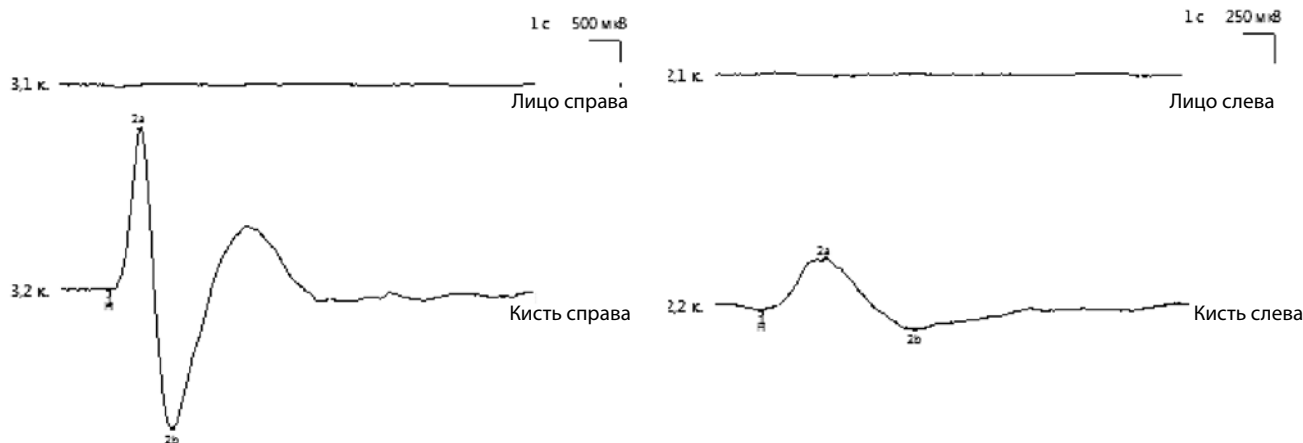


Рис. 6. Пациентка Н., 43 лет. Стимуляционная электронейромиография: параметры кожно-гальванического рефлекса

Fig. 6. Patient N., 43 years. Conduction studies: parameters of the galvanic skin reflex

Обращает на себя внимание, что, несмотря на типичную клиническую картину и неуклонно прогрессирующий характер развития симптомов, правильный диагноз пациентке был поставлен лишь через 12 лет после дебюта заболевания; она проходила обследование у ревматологов, дерматологов, хирургов, ортопедов и неврологов, в общей сложности более 20 специалистов различного профиля; диапазон выставляемых диагнозов был широк и включал «последствия перинатального поражения центральной нервной системы», «объемное образование головного мозга» (прове-

дено МРТ головного мозга, отклонений не выявлено), «неврит лицевого нерва» и т. д.

Выводы

Таким образом СПР, несмотря на характерную клиническую картину, остается малоизвестным широким кругам специалистов по нервно-мышечным заболеваниям. Необходимо более широкое ознакомление их с современными сведениями по диагностике, ведению и прогнозированию характера течения данного своеобразного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parry C.H. Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry. Vol. VI. London: Underwoods, 1825. P. 478–480.
2. Henoch E., Romberg H.M. Klinische Ergebnisse. Berlin: Forstner, 1846. P. 75–81.
3. Vix J., Mathis S., Lacoste M. et al. Neurological Manifestations in Parry–Romberg Syndrome: 2 Case Reports. Medicine (Baltimore) 2015;94(28):e1147. PMID: 26 181 554. DOI: 10.1097/MD.0000000000001147.
4. El-Kehdy J., Abbas O., Rubeiz N. A review of Parry–Romberg syndrome. J Am Acad Dermatol 2012;67:769–84. PMID: 22 405 645. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.019.
5. Doolittle D.A., Lehman V.T., Schwartz K.M. et al. CNS imaging findings associated with Parry–Romberg syndrome and en coup de sabre: correlation to dermatologic and neurologic abnormalities. Neuroradiology 2014;57:21–34. PMID: 25 304 124. DOI: 10.1007/s00 234-014-1448-6.
6. Лобзин С.В., Разнатовский К.И., Кула И.И. Болезнь Парри–Ромберга: атипичная форма. Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова 2012;4(3):108–11. [Lobzin S.V., Raznatovsky K.I., Kula I.I. Parry–Romberg syndrome: atypical form. Bulletin of the North-West SMU named I.I. Mechnikov = Vestnik Severo-Zapadnogo SMU im. I.I. Mechnikov 2012;4(3):108–11. (In Russ.)].
7. Столбова Е.А., Кислицына Е.Н., Эпштейн А.М. Редкий случай болезни Парри–Ромберга в клинической практике. Вятский медицинский вестник 2013;2:33–6. [Stolbova E.A., Kislicina E.N., Epstein A.M. Rare case of Parry–Romberg disease in clinical practice. Vyatka Medical Herald = Vyatsky Medicinsky Vestnik 2013;2:33–6. (In Russ.)].
8. Mendonca J., Viana S.L., Freitas F. et al. Late-onset progressive facial hemiatrophy (Parry–Romberg syndrome). J Postgrad Med 2005;51:135–6. PMID: 16006711.
9. Mansour M., Liy Wong C., Zulian F., Li S. Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: Multicenter retrospective cohort study and literature review. Pediatr Dermatol 2018;35(6):761–8. PMID: 30 187 959. DOI: 10.1111/pde.13605.
10. Lewkonja R.M., Lowry R.B. Progressive hemifacial atrophy (Parry – Romberg syndrome) report with review of genetics and nosology. Am J Med Genet 1983;14:385–90. PMID: 6601461. DOI: 10.1002/ajmg.1320140220.
11. Lazaridou E., Giannopoulou C., Apalla Z. et al. Parry-Romberg syndrome. J Dermatol Case Rep 2010;4:30–2. PMID: 21 886 745. DOI: 10.3315/jdc.2010.1049.
12. Wong M., Phillips C.D., Hagiwara M., Shatzkes D.R. Parry–Romberg Syndrome: 7 Cases and Literature Review. Am J Neuroradiol 2015;36(7):1355–61. PMID: 26066627. DOI: 10.3174/ajnr.A4297.
13. Chbicheb M., Gelot A., Rivier F. et al. Parry–Romberg’s syndrome and epilepsy. Rev Neurol (Paris) 2005;161:92–7. PMID: 20 877 059. DOI: 10.1016/s0035-3787(05)84980-x.
14. Stone J. Parry–Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the

- internet. Neurology 2003;61:674–6. PMID: 12963760. DOI: 10.1212/wnl.61.5.674.
15. Paprocka J., Jamroz E., Adamek D. et al. Difficulties in differentiation of Parry–Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma, and Rasmussen syndrome. Childs Nerv Syst 2006;22:409–15. PMID: 16247619. DOI: 10.1007/s00381-005-1262-x.
16. Bliststein M.K., Vecchione M.J., Tung G.A. Parry–Romberg syndrome. Applied Radiol 2011;40:34–6. PMID: 17715122. DOI: 10.2214/AJR.07.2249.
17. Иволгина И.В. Синдром Парри–Ромберга. Клинический случай. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2016;21(2):545–8. [Ivolgina I.V. Parry–Romberg syndrome. Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences = Vestnik Tambovskogo Universiteta. Seriya: Estestvennye i Tekhnicheskie 2016;21(2):545–8. (In Russ.)].
18. Anderson L.E., Treat J.R., Licht D.J., Kreiger P.A. Remission of seizures with immunosuppressive therapy in Parry–Romberg syndrome and en coup de sabre linear scleroderma: Case report and brief review of the literature. Pediatr Dermatol 2018;35(6):e363–5. PMID: 30168188. DOI: 10.1111/pde.13647.
19. Chiu Y.E., Vora S., Kwon M.E., Maheshwari M.A. Significant proportion of pediatric morphea en coup de sabre and Parry–Romberg syndrome patients have neuroimaging findings. Pediatr Dermatol 2012;29(6):738–48. PMID: 23106674. DOI: 10.1111/pde.12001.
20. Holland K.E., Steffes B., Nocton J.J., Schwabe M.J. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. Pediatrics 2006;117:e132–6. PMID: 16326691. DOI: 10.1542/peds.2005-0470.
21. Christen-Zaech S., Hakim M.D., Afsar F.S., Paller A.S. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol 2008;59:385–96. PMID: 18571769. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.05.005.
22. Tollefson M.M., Witman P.M. En coup de sabre morphea and Parry–Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. J Am Acad Dermatol 2007;56:257–63. PMID: 17147965. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.10.959.
23. Seegobin K., Abdool K., Ramcharan K., Dyaanand H. The Chronic encephalopathy of Parry–Romberg syndrome and en coupe de sabre with a 31-year-history in a west indian woman: clinical, immunologic and neuroimaging abnormalities. Neurol Int 2016;8(3):6661. PMID: 27761227. DOI: 10.4081/ni.2016.6661.
24. Fea A.M., Aragno V., Briamonte C., Franzone M. Parry–Romberg syndrome with a wide range of ocular manifestations: a case report. BMC Ophthalmol 2015;15:119. PMID: 26340917. DOI: 10.1186/s12886-015-0093-0.
25. Antoniadis K., Giannoulis T., Vahsevanos K. Hemifacial atrophy secondary to poliomyelitis. Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26(3):215–6. PMID: 9180234. DOI: 10.1016/S0901-5027(97)80823-5.
26. Harp A., Liu Y.F., Inman J.C., Ardeshirpour F. Autologous lipoinjection in Parry–Romberg syndrome. Ear Nose Throat J 2018;97(6):151–2. PMID: 30036409. DOI: 10.1177/014556131809700610.
27. Алеев Л.С., Шуринок Л.А. Клинико-электрофизиологическое исследование динамики мышечных изменений при прогрессирующей атрофии лица. Врачебное дело 1968;7:70–3. [Aleev L.S., Shurinok L.A. Clinico-electrophysiological studies of the dynamics of muscular changes in progressive facial atrophy. Medical Business = Vrachebnoe Delo 1968;7:70–3. (In Russ.)].
28. Saad M.C., de Albuquerque P.T., Dias F.T., de Lima L.A. A cross-sectional electromyography assessment in linear scleroderma patients. Pediatr Rheumatol Online J 2014;12:27. PMID: 25053924. DOI: 10.1186/1546-0096-12-27.
29. Popov I., Saponja N., Mitrović D., Letić V. Facial hemiatrophy – Romberg’s disease. Med Pregl 1994;47(11–12):417–20. PMID: 7476702.
30. Bellusci C., Liguori R., Pazzaglia A. et al. Bilateral Parry–Romberg syndrome associated with retinal vasculitis. Eur J Ophthalmol 2003;13(9–10):803–6. PMID: 14700105. DOI: 10.1177/1120672103013009-1014.
31. Budrewicz S., Koszewicz M., Koziowska-Gawron E. et al. Parry–Romberg syndrome: clinical, electrophysiological and neuroimaging correlations. Neurol Sci 2012;33(2):423–7. PMID: 21909746. DOI: 10.1007/s10072-011-0756-4.
32. Kim H.J., Jeon B.S., Lee K.W. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. Arch Neurol 2000;57(4):576–80. PMID: 10768634. DOI: 10.1001/archneur.57.4.576.
33. Falla M., Biasiotto A., Fabbrini G. et al. Cutaneous innervation and trigeminal pathway function in a patient with facial pain associated with Parry–Romberg syndrome. J Headache Pain 2012;13(6):497–9. PMID: 22623073. DOI: 10.1007/s10194-012-0459-0.
34. Duro L.A., de Lima J.M., dos Reis M.M., da Silva C.V. Progressive hemifacial atrophy (Parry–Romberg disease): study of a case. Arq Neuropsiquiatr 1982;40(2):193–200. PMID: 7125952.
35. Pucciarelli V., Baserga C., Codari M., Beltramini G.A. Three-dimensional stereophotogrammetric evaluation of the efficacy of autologous fat grafting in the treatment of Parry–Romberg syndrome. J Craniofac Surg 2018;29(8):2124–7. PMID: 29894458. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004664.
36. Kim J.Y., Jung B.K., Kim Y.S. et al. Forehead reconstruction with a custom-made three-dimensional titanium implant in a Parry–Romberg syndrome patient. Arch Craniofac Surg 2018;19(2):135–8. PMID: 29788696. DOI: 10.7181/acfs.2018.01704.

Вклад авторов

В.Б. Войтенков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.Н. Команцев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
Н.В. Скрипченко: разработка дизайна исследования;
Е.В. Екушева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Н.В. Марченко: получение данных для анализа.

Authors’ contributions

V.B. Voitenkov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.N. Komantsev: developing the research design, obtaining data for analysis;
N.V. Skripchenko: developing the research design;
E.V. Ekusheva: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article’s theme;
N.V. Marchenko: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Войтенков/V.B. Voitenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Н.В. Скрипченко/N.V. Skripchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>
Е.В. Екушева/E.V. Ekusheva: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. Informed consent was obtained from the patient for the participation in the study.

Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM:616 266), обусловленного мутациями в гене *NALCN*

А.О. Боровиков¹, И.В. Шаркова¹, О.П. Рыжкова¹, А.Л. Чухрова¹, О.А. Щагина¹,
Т.В. Маркова¹, Е.Л. Дадали^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115 478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117 997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Артем Олегович Боровиков borovikov33@gmail.com

Представлено описание клинико-генетических характеристик синдрома врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития 2 пациентов из России. В результате полноэкзомного секвенирования ДНК у пациентов обнаружены 2 гетерозиготные миссенс-мутации с.4355T>C и с.3541C>G в гене *NALCN*, приводящие к аминокислотным заменам в функционально значимом центре белковой молекулы. Обсуждается влияние выявленных мутаций в гене *NALCN* на функцию его белка и подходы к дифференциальной диагностике синдрома врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития с моногенными вариантами дистальных артрогрипозов с аутосомно-доминантным типом наследования.

Ключевые слова: синдром врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития, аутосомно-доминантный тип наследования, ген *NALCN*

Для цитирования: Боровиков А.О., Шаркова И.В., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM:616 266), обусловленного мутациями в гене *NALCN*. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):83–91.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91

Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypothy and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the *NALCN* gene.

A.O. Borovikov¹, I.V. Sharkova¹, O.P. Ryzhkova¹, A.L. Chukhrova¹, O.A. Schagina¹, T.V. Markova¹, E.L. Dadali^{1,2}

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115 478, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117 997, Russia

A description of the clinical and genetic characteristics of the syndrome of congenital contractures of the limbs and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation of 2 patients from Russia is presented. As a result of full-exome DNA sequencing, 2 heterozygous missense mutations c.4355T C and c.3541C G were found in the *NALCN* gene, leading to amino acid substitutions at the functionally important center of the protein molecule. The effect of identified mutations in the *NALCN* gene on the function of its protein and approaches to the differential diagnosis of congenital contracture syndrome of the extremities and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation with monogenic variants of distal arthrogryposis with autosomal dominant type of inheritance are discussed.

Key words: syndrome of congenital contractures of the limbs and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation, autosomal dominant type of inheritance, *NALCN* gene

For citation: Borovikov A.O., Sharkova I.V., Ryzhkova O.P. et al. Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypothy and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the *NALCN* gene. Nerven-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):83–91.

Введение

Синдром врожденных контрактур конечностей и лица, мышечной гипотонии и задержки психомоторного развития (ККЛГЗР) — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *NALCN*. Мутации в этом гене впервые идентифицированы J. Chong и соавт. в 2015 г. у 5 неродственных больных, клинические проявления характеризовались контрактурами конечностей и лица, мышечной гипотонией и грубой задержкой психомоторного развития [1]. Все больные наблюдались с диагнозом синдрома Фримена—Шелдона, однако мутаций в гене *MYH3* у них обнаружено не было. К настоящему времени идентифицировано еще 14 гетерозиготных миссенс-мутаций в гене *NALCN*, возникших *de novo* у больных со сходными клиническими проявлениями [2]. В 2013 г. С. Koroglu и соавт. обнаружили мутацию с. 1924C>T в гомозиготном состоянии в гене *NALCN* у 2 сибсов из Турции с задержкой психомоторного и речевого развития, атрофией дисков зрительных нервов, судорогами, гипотонией мышц туловища и спастикой в мышцах конечностей, однако не имеющих проявлений дистального артрогрипоза [3]. Таким образом, к настоящему времени идентифицировано 2 нозологические формы, обусловленные мутациями в гене *NALCN* с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *NALCN* локализован на хромосоме 13q32.3—q33.1. Его белковый продукт принадлежит к семейству 24 трансмембранных потенциалзависимых ионных каналов, обеспечивающих перманентный ток натрия через мембрану нейронов, регулируя их возбудимость и формируя потенциал покоя [4]. Он является частью большого мембранного комплекса, обозначаемого как *NALCN*-каналосома, содержащего несколько белков, включая UNC80-, UNC79- и G-рецепторы [5].

Поскольку к значимым симптомам синдрома ККЛГЗР относятся врожденные контрактуры и ультра-наарная девиация кистей, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами, сопровождающимися дистальными артрогрипозами, прежде всего с наиболее распространенным генетическим вариантом этой группы заболеваний — синдромом Фримена—Шелдона [6].

Целью работы явилось описание клинико-генетических характеристик, впервые выявленных в России больных с синдромом ККЛГЗР, обусловленным мутациями в гене *NALCN*.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 2 пациента мужского пола в возрасте 5 и 3,5 лет с гетерозиготными мутациями в гене *NALCN* из 2 неродственных семей, проживающих на территории России и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе

Медико-генетического научного центра. Диагноз синдрома ККЛГЗР устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра и результатов молекулярно-генетического анализа.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзема пациента составило ×98,5, количество таргетных областей с покрытием ×10 и более — 93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0.2*mean) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность не синонимичных и не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования PolyPhen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

Результаты

Приводим описание особенностей клинических проявлений 2 больных мужского пола с синдромом ККЛГЗР, обусловленным гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *NALCN*. Одна из выявленных мутаций была описана ранее как патогенная, а другая выявлена впервые.

Клинический пример 1. Пациент N., мальчик 2,5 лет, осмотрен в связи с жалобами родителей на грубую задержку психомоторного развития, деформацию и тугоподвижность лучезапястных и голеностопных суставов, наличие эпилептических приступов. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от молодых здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве, от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на ранних сроках. При проведении ультразвукового исследования плода в I триместре беременности были выявлены множественные врожденные пороки развития. Роды самостоятельные, на 37-й неделе гестации. При рождении масса тела 3150 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С рождения выявлены контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов, камптодактилия кистей и гидронефротическая трансформация левой почки с левосторонним обструктивным мегауретером, по поводу которого было выполнено оперативное лечение в виде наложения T-образной уретерокutánеостомы. Состояние сразу после

рождения расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, потребовавшей респираторной поддержки на аппарате искусственной вентиляции легких в течение 1,5 сут. При осмотре врача-генетика в стационаре был поставлен диагноз «Синдром Фримена–Шелдона». С периода новорожденности у ребенка отмечаются повторные респираторные заболевания, нередко осложняющиеся двусторонними пневмониями. Отмечалась выраженная задержка темпов моторного и психоречевого развития. В возрасте 7 мес впервые возникли тонико-клонические судороги. При проведении электроэнцефалографического мониторинга в возрасте 1 года во время сна выявлены эпилептиформная активность и нарушение формирования корковой ритмики, а в возрасте 5 лет — диффузная мультифокальная эпилептиформная активность с акцентом на левую лобную и височную области. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в динамике описана картина нарастающих дистрофических изменений мозжечка. При повторном осмотре в 5,5 лет отмечена задержка физического и психомоторного развития. Ребенок был расторможен, контакт с ним затруднен из-за интеллектуального дефицита, экспрессивной речи нет, общение происходило на уровне эмоций и голосовых знаков, указательный жест отсутствовал, навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Не ходит, самостоятельно не садится. Эмоционально обеднен, гипомимичен. При неврологическом осмотре черепно-мозговых нервов: расходящееся косоглазие. Движения глазных яблок в полном объеме. Нёбный и глоточный рефлексы снижены. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы симметричные, быстро истощаются. Нарушений координации и чувствительности не выявлено. Фенотипические особенности: уплощенное лицо, низкий рост волос, гипоплазия носа,

длинные ресницы, Н-образный подбородок с ямочкой, короткая шея, акромикрия стоп и кистей, дисплазия локтевых суставов, ульнарная девиация пальцев обеих рук, контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов. Для коррекции судорожных пароксизмов ребенок получает конвулекс в сочетании с левитирацетамом. На этом фоне частота судорожных приступов уменьшилась до 1 раза в 2 нед. При исследовании иммунного статуса выявлены признаки дисиммуноглобулинемии III степени, гиперглобулинемии М, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и незавершенный фагоцитоз. Фенотип ребенка представлен на рис. 1С.

При проведении полного секвенирования экзона выявлен ранее описанный в гене *NALCN* вариант NM_052867.2: с. 4355T>C, приводящий к замене лейцина на серин в аминокислотной позиции белка 1452 (рис. 1А). Данная замена была описана впервые в 2017 г. D. Monies и соавт. [7]. Детальная клиническая характеристика заболевания не была опубликована. Замена находится в высококонсервативной области. Данный нуклеотид — часть кода на одной из первых аминокислот, образующих цитоплазматический сегмент сразу после S6-трансмембранной спирали IV домена. Локализация замены является характерной для всех вариантов нуклеотидной последовательности в гене *NALCN*, описанных при синдроме ККЛГЗР [8]. По критериям оценки патогенности [9] данный вариант был расценен как вероятно патогенный. Сегрегационный анализ данного варианта методом прямого секвенирования по Сэнгеру в семье показал его происхождение *de novo*.

Клинический пример 2. Пациент S. осмотрен в возрасте 3,5 лет по поводу жалоб родителей на грубую задержку психомоторного развития и деформацию кистей и стоп. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и нефротического синдрома.

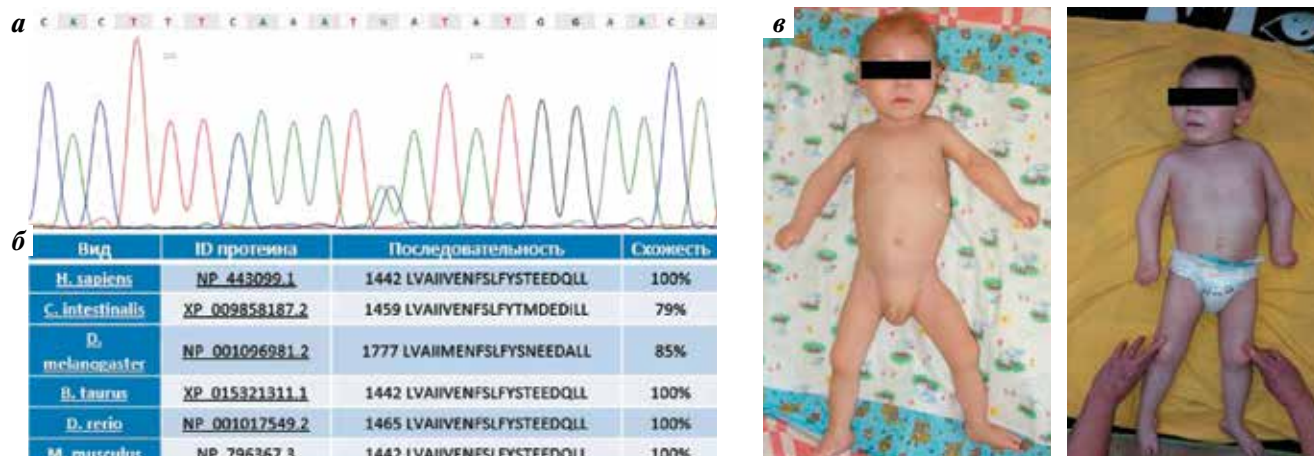


Рис. 1. Пациент N., 2,5 лет: а — хроматограмма с валидацией варианта с. 4355T>C методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру; б — консервативность аминокислотной последовательности белка *NALCN* в области обнаруженной замены; в — фотографии в возрасте 2,5 лет

Fig. 1. Patient N., 2.5 y. o: а — chromatogram with validation of c. 4355T>C variant by the method of direct automatic sequencing according to Sanger; б — conservative amino acid sequence of the *NALCN* protein in the region of the detected substitution; в — photo at the age of 2.5 y. o.

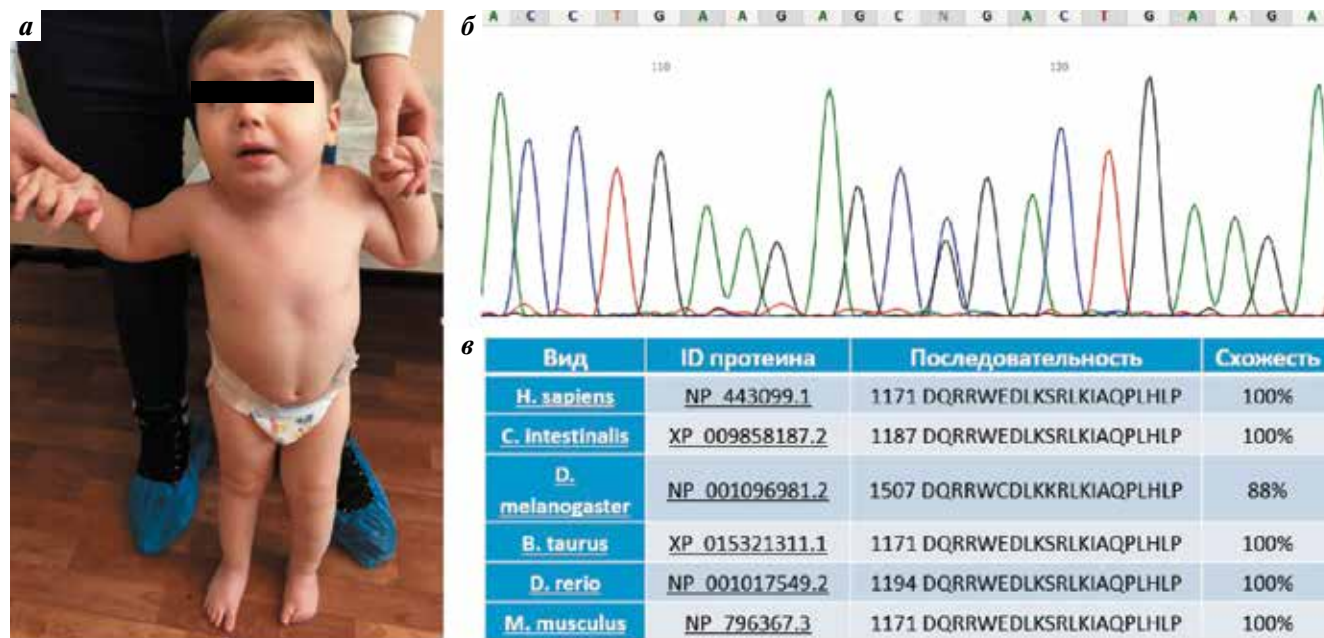


Рис. 2. Пациент S., 3,5 лет: а — фотография пациента в возрасте 3,5 лет; б — хроматограмма с валидацией варианта с. 3541C>G методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру; в — консервативность аминокислотной последовательности белка NALCN в области обнаруженной замены

Fig. 2. Patient S., 3.5 y. o: а — photo of a patient aged 3.5 years; б — chromatogram with validation of c. 3541C>G variant by direct automatic sequencing according to Sanger; в — conservative amino acid sequence of the NALCN protein in the region of the detected substitution.

При проведении ультразвукового исследования плода во II триместре беременности выявлено двукратное обвитие пуповины вокруг шеи и укорочение нижних конечностей. Роды на 40-й неделе, самостоятельные, с использованием эпидуральной анестезии, амниотомии и приемов выдавливания плода из-за слабости родовой деятельности. При рождении обнаружена деформация пальцев кистей и косолапость, масса тела 3200 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, закричал сразу, но грудь не взял, далее сосал слабо, даже из бутылочки. С рождения отмечалось повышенное беспокойство, частые обильные срыгивания (иногда фонтаном), извращение ритмов сна. При проведении нейросонографии на 1-м месяце жизни выявлены гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга и расширение его подболобочных пространств. Раннее развитие с задержкой: голову держит с 5 мес, садится самостоятельно, стоит поставленный и ходит с поддержкой за обе руки с 2 лет. Единичные слоги появились с 2,5 лет. При МРТ головного мозга в 8 мес выявлены признаки задержки миелинизации в виде участков повышенной интенсивности сигнала в белом веществе у задних рогов боковых желудочков с обеих сторон, а также расширение конвекситальных субарахноидальных пространств в лобных и височных областях с обеих сторон, расширение межполушарной щели в ее передней и средней третях. На электроэнцефалографии в 1 год 8 мес регистрировались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга резидуального характера. Эпиактивность не выявлена. В 2017 и 2018 гг. перенес

хирургическое вмешательство по устранению сгибательных контрактур и ульнарной девиации II–IV пальцев правой кисти, затем сгибательной контрактуры III пальца правой кисти с комбинированной кожной пластикой, а также ахиллотомии на левой стопе.

При осмотре в 3,5 года: возбудим, расторможен, предложенные просьбы не выполняет, общается на уровне эмоций и голосовых знаков, указательного жеста нет, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Окружность головы 48 см. Голова брахицефальной формы с уплощением и асимметрией в области затылка ($D < S$). При неврологическом осмотре черепно-мозговых нервов: расходящееся косоглазие, больше слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы симметричные, быстро истощаются. Нарушений координации и чувствительности не выявлено. Самостоятельно не ползает, не встает у опоры, не ходит, стоит с поддержкой за обе руки, может сделать несколько шагов с опорой на наружные края стоп и с варусной установкой левой стопы. Кисти в положении тыльной экстензии 10 градусов с обеих сторон, но легко устраняются до среднего положения при пассивном движении. Ладонная флексия 45 градусов. На правой кисти I палец отведен и разогнут, сгибательная контрактура III пальца. Ульнарная девиация II–V пальцев левой кисти. Эквино-супинационная деформация левой стопы, укорочение левой нижней конечности и стопы, тугоподвижность голеностопного сустава слева. Фенотипические особенности: антимоноглоидный разрез глаз, широкое переносье,

гипертелоризм, короткая спинка носа и колумелла, длинный фильтр, полные щеки, Н-образный подбородок с ямочкой, деформация завитков ушных раковин, короткая широкая шея, акромикрия стоп, поперечная ладонная борозда. Фенотип ребенка представлен на рис. 2А.

При проведении полного секвенирования экзона был обнаружен не описанный ранее вариант в гене *NALCN* — NM_052867.2: с. 3541C>G, приводящий к замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции белка 1181. Вариант нуклеотидной последовательности в данном кодоне, приводящий к замене аргинина на глутаминовую аминокислоту, был описан ранее у пациента с клинической картиной синдрома ККЛГЗР; для подтверждения значимости замены был проведен функциональный анализ с помощью животной модели *C. elegans* [10]. Данная замена находится в высококонсервативной области. Данный нуклеотид, часть кодона одной из первой аминокислоты после S6 сегмента, находится в цитоплазматической части белка. Совокупность этих сведений позволяет сделать вывод о значимости сохранения данной аминокислоты для полноценной работы канала. По критериям оценки патогенности [9] данный вариант был расценен как вероятно патогенный. Сегрегационный анализ данного варианта методом прямого секвенирования по Сэнгеру в семье показал его происхождение *de novo*.

Общие клинические признаки у наблюдаемых нами больных в сравнении с описанными в литературе приведены в табл. 1.

Обсуждение

К настоящему времени описано 2 синдрома, обусловленных мутациями в гене *NALCN* с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования [2]. Наличие мутаций в гетерозиготном состоянии в гене приводят к возникновению синдрома ККЛГЗР, который характеризуется сочетанием диффузной мышечной гипотонии с задержкой психомоторного развития и дистального артрогрипоза, в то время как гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации обнаружены у больных с сочетанием мышечной гипотонии, задержкой психомоторного развития и характерных лицевых дизморфий, но не сопровождающихся артрогрипозом (OMIM:615419). По мнению ряда авторов особенности клинических проявлений этих 2 нозологических форм, являющихся аллельными вариантами, объясняются различным эффектом мутаций в гене *NALCN* [11]. Показано, что белковый продукт гена *NALC* имеет 4 гомологичных домена, состоящих из 6 трансмембранных спиралей (S1–S6), отделенных друг от друга 3 цитоплазматическими петлями [4]. Его основная функция заключается в обеспечении перманентного тока натрия через мембрану нейронов, регуляцию их возбудимости и формирование потенциала покоя [12]. Предполагается, что гетерозиготные мутации обладают доминантно-негативным эффектом, нарушая аминокислотную последовательность порофор-

мирующего сегмента S5–S6 белковой молекулы, который отвечает за эффективность и селективность пропуска ионов [3]. А гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации изменяют структуру других белковых доменов и приводят к снижению функций белкового продукта гена *NALCN* [4]. Полученные нами результаты позволяют подтвердить это предположение. Локализация аминокислотных замен в белковой молекуле *NALCN* у наблюдаемых нами больных представлена на рис. 3.

Наличие врожденных контрактур суставов и деформации пальцев кистей у больных с синдромом ККЛГЗР обуславливает необходимость проведения его дифференциальной диагностики с другими моногенными вариантами дистальных артрогрипозов. К настоящему времени выявлено 13 генетических вариантов дистальных артрогрипозов с аутосомно-доминантным типом наследования и идентифицировано 9 генов, ответственных за их возникновение. Большинство белковых продуктов этих генов является структурными белками мышечного волокна, и возникновение контрактур суставов в эмбриональном периоде обусловлено нарушением формирования мышц. Однако белковый продукт гена *NALCN* функционирует в центральной нервной системе и не обнаруживается в мышцах [13]. Следовательно, появление у больных с синдромом ККЛГЗР контрактур в суставах не связано с нарушением функционирования структурных белков мышечного волокна, а обусловлено опосредованным нарушением контроля над двигательными функциями мышц со стороны нервной системы в период эмбрионального развития. При большинстве аутосомно-доминантных дистальных артрогрипозов не наблюдается симптомов поражения нервной системы, выраженной задержки психоречевого развития и/или судорог. Исключение составляет только дистальный артрогрипоз 2А типа (синдром Фримена–Шелдона), который отличается наличием сходного с синдромом ККЛГЗР дисморфического строения лица у пациентов, а также сопровождается судорогами и интеллектуальным дефицитом. С учетом этого, а также того факта, что в гене *MYH3* имеются частые мутации, дифференциальную диагностику при наличии у ребенка дистального артрогрипоза, задержки развития, судорог и дисморфических черт строения лица следует начинать с поиска частых мутаций в гене *MYH3*, а при их отсутствии проводить секвенирование экзона. Необходимо отметить, что специфическим клиническим симптомом у наблюдаемых нами больных с синдромом ККЛГЗР были повторные инфекции дыхательных путей, часто осложняющиеся пневмониями, которые не характерны для других наследственных дистальных артрогрипозов. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Как показано на модельных организмах с мутациями в гене *NALCN*, дыхательные расстройства не являются следствием иммунодефицита, а в значительной степени

Таблица 1. Сравнение клинических проявлений у наблюдаемых больных и описанных в литературе пациентов с патогенными вариантами в тех же аминокислотных кодонах и частыми клиническими признаками синдрома Фримена–Шелдона

Table 1. Comparison of clinical manifestations in the observed patients and patients described in the literature with pathogenic variants in the same amino acid codons and frequent clinical signs of Freeman–Sheldon syndrome

Характеристика Characteristic	Пациент N. Patient N.	Пациент в исследовании D. Monies и соавт. [7] Patient from case D. Monies et al. [7]	Пациент S. Patient S.	Пациент в ис- следовании К. Аюаги и соавт. [10] Patient from case K. Aoyagi et al. [10]	Частые клинические признаки синдрома Фримена– Шелдона Frequent clinical signs of Freeman– Sheldon syndrome
	Генетический вариант Genetic variation				
	с. 4355T>C	с. 4355T>C	с. 3541C>G	с. 3542G>A	
	(p. L1452S)	(p. L1452S)	(p. R1181G)	(p. R1181Q)	
Дисморфические черты лица Dysmorphic features of the face					
Плоское лицо Flat face	+	+	+	НД ND	+
Эпикант Epicanthus	+	НД ND	+	+	
Микротия Microtia	+	НД ND	+	+	+
Широкие ноздри Wide nostrils	+	НД ND	+	+	
Длинный филтрум Long philtrum	+	НД ND	+	+	
Микрогнатия Micrognathia	+	+	+	+	
Полные губы Full lips	+	НД ND	+	+	
Глубокие носогубные складки Deep nasolabial folds	+	НД ND	+	+	+
Н-образный подбородок H-shaped chin	+	НД ND	+	+	
Патологии конечности Limb pathologies					
Камптодактилия Camptodactylia	+	НД ND	+	+	+
Ульнарная девиация Ulnar deviation	+	+	+	+	+
Отведенные пальцы Retracted fingers	+	НД ND	+	+	+
Варусная деформация стоп Varus foot deformity	+	НД ND	+	+	
Деформация пяточной кости Calcaneus deformity	+	НД ND	+	+	+
Контрактуры тазобедренных суставов Hip joints contractures	+	+	+	+	+
Контрактуры локтевых суставов Elbow joints contractures	+	+	+	+	+
Контрактуры коленных суставов Knee joint contractures	+	+	+	+	+

Окончание табл. 1

End of the tab. 1

Характеристика Characteristic	Пациент N. Patient N.	Пациент в исследовании D. Monies и соавт. [7] Patient from case D. Monies et al. [7]	Пациент S. Patient S.	Пациент в ис- следовании К. Aoyagi и соавт. [10] Patient from case K. Aoyagi et al. [10]	Частые клинические признаки синдрома Фримена– Шелдона Frequent clinical signs of Freeman— Sheldon syndrome
	Генетический вариант Genetic variation				
	c. 4355T>C	c. 4355T>C	c. 3541C>G	c. 3542G>A	
	(p. L1452S)	(p. L1452S)	(p. R1181G)	(p. R1181Q)	
Неврологическая симптоматика Neurological symptoms					
Страбизм Strabism	+	НД ND	+	—	
Задержка психоречевого развития Delayed psychoverbal development	+	НД ND	+	+	—
Мышечная гипотония Muscle hypotonia	+	НД ND	+	+	-
Другие клинические проявления Other clinical manifestations					
Сколиоз Scoliosis	+	НД ND	+	+	+
Короткая шея Short neck	+	НД ND	+	+	+
Гемангиома в области лица Facial hemangioma	—	+	—	—	—
Низкий рост Short stature	+	+	+	+	+

Примечание. НД – нет данных.

Note. ND – no data.

**Рис. 3.** Локализация аминокислотных замен в белковой молекуле NALCN в описанных случаях

Fig. 3. Localization of amino acid substitutions in the NALCN protein molecule in observed cases

обусловлены нарушением иннервации межреберных мышц и диафрагмы, участвующих в акте дыхания [14].

К настоящему времени физиологическая роль белка NALCN изучена недостаточно, однако он обнаружен почти у всех видов организмов и не имеет ортологов [15].

Такая эволюционная консервативность показывает важность белка NALCN для регуляции деятельности клетки [11], а следовательно, нарушение этого белка может быть патогенетическим механизмом других заболеваний как моногенной, так и мультифакторной природы [16].

Заключение

Аутосомно-доминантный синдром ККЛГЗР, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене *NALCN*, характеризуется сочетанием дистального артрогрипоза, мышечной гипотонии и задержки психомоторного развития, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с включением других генетических вариантов артрогрипозов,

прежде всего с синдромом Фримена–Шелдона (дистального артрогрипоза 2А типа). Учитывая большую распространенность этого синдрома по сравнению с синдромом ККЛГЗР, при наличии у больного специфических клинических проявлений диагностику необходимо начинать с поиска частых мутаций в гене *МУН3*, а при их отсутствии для поиска этиологического фактора заболевания проводить секвенирование экзона.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chong, J.X., McMillin M.J., Shively K.M. et al. De novo mutations in *NALCN* cause a syndrome characterized by congenital contractures of the limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 2015;96(3):462–73. PMID: 25683120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.01.003.
- Karakaya M., Heller R., Kunde V. et al. Novel mutations in the nonselective sodium leak channel (*NALCN*) lead to distal arthrogryposis with increased muscle tone. *Neuropediatrics* 2016;47(4):273–7. PMID: 27214504. DOI: 10.1055/s-0036-1584084.
- Koroglu C., Seven M., Tolun A. Recessive truncating *NALCN* mutation in infantile neuroaxonal dystrophy with facial dysmorphism. *J Med Genet* 2013;50(8):515–20. PMID: 23749988. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101634.
- Lee J.H., Cribbs L.L., Perez-Reyes E. Cloning of a novel four repeat protein related to voltage-gated sodium and calcium channels. *FEBS Lett* 1999; 445(2-3):231–6. PMID: 10094463. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00082-4.
- Lu B., Zhang Q., Wang H. et al. Extracellular calcium controls background current and neuronal excitability via an *UNC79-UNC80-NALCN* cation channel complex. *Neuron* 2010;68(3):488–99. PMID: 21040849. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.014.
- Vivero M., Cho M.T., Begtrup A. et al. Additional de novo missense genetic variants in *NALCN* associated with CLIFAHDD syndrome. *Clin Genet* 2017;91(6):929–31. PMID: 28133733. DOI: 10.1111/cge.12899.
- Monies D., Abouelhoda M., AlSayed M. et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet* 2017;136(8):921–39. PMID: 28600779. DOI: 10.1007/s00439-017-1821-8.
- Bramswig N.C., Bertoli-Avella A.M., Albrecht B. et al. Genetic variants in components of the *NALCN-UNC80-UNC79* ion channel complex cause a broad clinical phenotype (*NALCN* channelopathies). *Hum Genet* 2018;137(9):753–68. PMID: 30167850. DOI: 10.1007/s00439-018-1929-5.
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования. Медицинская генетика 2017;16(7):4–17. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medicinskaya Genetika = Medical Genetics* 2017;16(7):4–17. (In Russ.)].
- Aoyagi K., Rossignol E., Hamdan F.F. et al. A gain-of-function mutation in *NALCN* in a child with intellectual disability, ataxia, and arthrogryposis. *Hum Mutat* 2015;36(8):753–7. PMID: 25864427. DOI: 10.1002/humu.22797.
- Takenouchi T., Inaba M., Uehara T. et al. Biallelic mutations in *NALCN*: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of *IHPRF1*. *Am J Med Genet A* 2018;176(2):431–7. PMID: 29168298. DOI: 10.1002/ajmg.a.38543.
- Gilon P., Rorsman P. *NALCN*: a regulated leak channel. *EMBO Rep* 2009;10(9):963–4. PMID: 19662077. DOI: 10.1038/embor.2009.185.
- Sivaraman I., Friedman N.R., Prayson R.A. Muscle biopsy findings in a child with *NALCN* gene mutation. *J Clin Neurosci* 2016;34:222–3. PMID: 27473021. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.06.018.
- Campbell J., FitzPatrick D.R., Azam T. et al. *NALCN* Dysfunction as a cause of disordered respiratory rhythm with central apnea. *Pediatrics* 2018;141(Suppl 5):S485–90. PMID: 29610177. DOI: 10.1542/peds.2017-0026.
- Shi Y., Abe C., Holloway B.B. et al. *Nalc* is a “leak” sodium channel that regulates excitability of brainstem chemosensory neurons and breathing. *J Neurosci* 2016;36(31):8174–87. PMID: 27488637. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1096-16.2016.
- Souza R.P., Rosa D.V., Romano-Silva M.A. et al. Lack of association of *NALCN* genetic variants with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;185(3):450–2. PMID: 20674038. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.07.009.

Вклад авторов

А.О. Боровиков: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 И.В. Шаркова: консультирование пациентов;
 О.П. Рыжкова: получение данных для анализа;
 А.Л. Чухрова: получение данных для анализа;
 О.А. Шагина: получение данных для анализа;
 Т.В. Маркова: консультирование пациентов;
 Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, консультирование пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.O. Borovikov: written the article; performed literature analysis;
 I.V. Sharkova: performed clinical examinations;
 O.P. Ryzhkova: obtained data for analysis;
 A.L. Chukhrova: obtained data for analysis;
 O.A. Schagina: obtained data for analysis;

T.V. Markova: performed clinical examinations;

E.L. Dadali: revised the article, performed clinical examinations, performed literature analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.О. Боровиков/A.O. Borovikov: <https://orcid.org/0000-0001-5871-8005>

И.В. Шаркова/I.V. Sharkova: <http://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

О.П. Рыжкова/O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

А.Л. Чухрова/A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

О.А. Шагина/O.A. Schagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Т.В. Маркова/T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, 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 в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.