

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Болезнь Помпе

**ЭМГ-диагностика
наследственных
миотонических
синдромов**

**Проксимальная
спинальная амиотрофия
с врожденными переломами**

К юбилею Б.М. Гехта

NEUROMUSCULAR

3

Dantec™

Правильный диагноз - успешное лечение

Нейродиагностика

от ведущего мирового производителя



Электромиографы серии Keypoint нового поколения

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

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

Прицельное введение ботулотоксинов

Это стало возможным благодаря одноразовым подкожным электродам-иглам Bo-Ject. Они совмещают в себе иглу для инъекции и монополярный игольчатый электрод, что позволяет вводить ботулотоксин под контролем непрерывно регистрируемого сигнала ЭМГ. В качестве регистратора может использоваться любой электромиограф. Electrode-needles are produced in different lengths, at the same time the stability of the EMG signal ensures the internal solder of the cable and needle, which is used only in Bo-Ject electrodes-needles of Alpine Biomed.

Концентрические игольчатые электроды эталонного качества

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

Внимание!
С июля 2012 года
цена на концентрические
игольчатые электроды
будет снижена на 20%!

-20%

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

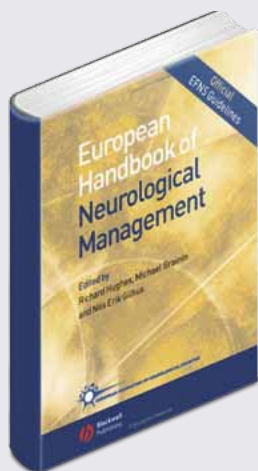
ООО «Инфомед-Нейро» – эксклюзивный дистрибьютор продукции **Alpine Biomed** в России.
тел./факс: +7 495 645 4700, sales@im-neuro.ru
www.im-neuro.ru





ВНИМАНИЮ НЕВРОЛОГОВ

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



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

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

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

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

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

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

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

Планируемый тираж – 4 000 экземпляров.

Члены ОНМБ получают Рекомендации и справочник БЕСПЛАТНО.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. И.А. Завалишин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

проф., д.м.н. С.С. Никитин (Москва)

к.м.н. Н.А. Супонева (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. Н.Г. Савицкая (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Р. Артеменко (Москва)

проф., д.м.н. А.Н. Бойко (Москва)

проф., д.м.н. Е.Л. Дадали (Москва)

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

к.м.н. А.Л. Калинин (Москва)

проф., д.м.н. А.В. Карлов (Москва)

М.О. Ковальчук (Москва)

д.м.н. А.Л. Куренков (Москва)

к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)

проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва)

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

проф., д.б.н. А.В. Поляков (Москва)

д.м.н. Д.И. Руденко (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва)

проф., д.м.н. Н.Н. Спири (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строчков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухоруков (Москва)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)

проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)

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

проф., д.б.н. Л.Ф. Касаткина (Москва)

проф., д.м.н. О.С. Левин (Москва)

к.м.н. С.Г. Николаев (Владимир)

М.Л. Новиков (Ярославль)

проф., д.м.н. А.С. Петрухин (Москва)

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

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

к.м.н. С.В. Ревенко (Москва)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф. И. Гаусманова-Петрусевич (Польша)

проф. А. МакКомас (Канада)

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

M.O. Kovalchuk, MD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

M.L. Novikov, MD (Yaroslavl)

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

I. Hausmanowa-Petrusewicz, Prof. (Poland)

A. McComas, Prof. (Canada)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 1818-8346
Нервно-мышечные
болезни.
2012. № 3. 1—82

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

3'12

Содержание

От редакции	7
-------------------	---

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>М.О. Ковальчук, А.Л. Калинин</i> Синдром беспокойных ног: патогенез, диагностика, лечение. Обзор литературы	8
<i>Claude Desnuelle</i> Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы	20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев</i> Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена–Барре	33
<i>С.Г. Пальшина, С.С. Никитин, В.И. Васильев</i> Опыт применения ритуксимаба в лечении полимиозита с антисинтетазным синдромом	45
<i>В.П. Федотов, С.А. Курбатов, Е.А. Иванова, Н.М. Галеева, А.В. Поляков</i> Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов	55

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Л.А. Бессонова, В.В. Забненкова, А.В. Поляков</i> Случай диагностики проксимальной спинальной амиотрофии с врожденными переломами	67
--	----

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Отчет об участии в Северо-Западной конференции с международным участием Объединения врачей-эпилептологов и пациентов «Содружество врача и пациента, страдающего эпилепсией», посвященной памяти Л.Р. Зенкова	70
Отчет о XII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика — 2012»	73
Вспоминая Бориса Моисеевича Гехта	75

Contents

From edition	7
LECTURES AND REVIEWS	
<i>M.O. Kovalchuk, A.L. Kalinkin</i> Restless leg syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Literature review	8
<i>Claude Desnuelle</i> Late-onset Pómpé disease: diagnostic and therapeutic approaches	20
ORIGINAL REPORTS	
<i>D.A. Grishina, N.A. Suponeva, M.A. Piradov, D.V. Sergeev</i> Electrophysiological criteria for the prognosis of the Guillain-Barré syndrome	33
<i>S.G. Palshina, S.S. Nikitin, V.I. Vasilyev</i> Experience of polymyositis and antisynthetase syndrome treatment with rituximab	45
<i>V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov, E.A. Ivanova, N.M. Galeeva, A.V. Polyakov</i> Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes	55
CLINICAL STUDIES	
<i>E.L. Dadali, I.V. Sharkova, L.A. Bessonova, V.V. Zabnenkova, A.V. Polyakov</i> A case of diagnosis of proximal spinal amyotrophy with congenital fractures	67
CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS	
Report on participation in the North-Western Conference with international participation on Joint Efforts of Epileptologists and Patients “Doctor-Epileptic Patient Cooperation” dedicated to L.R. Zenkov’s memory	70
Report on the 12th All-Russian Conference on Functional Diagnosis-2012	73
Remembering B.M. Gekht	75



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции и создании сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ

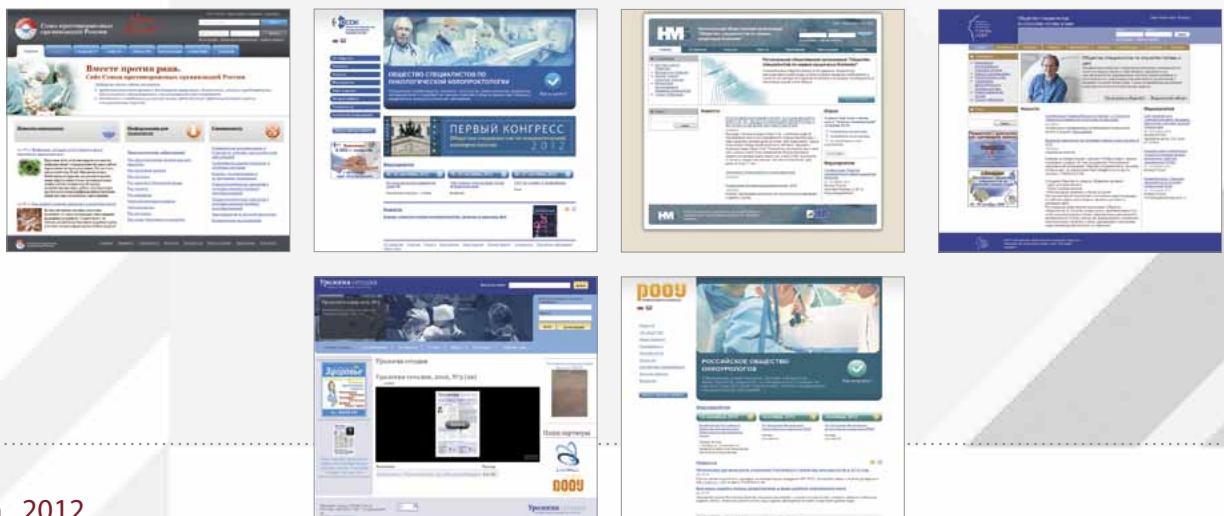


НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



От редакции

Глубокоуважаемые коллеги!

Весна и лето 2012 года оказались насыщенными событиями в медицинском мире, в том числе и в неврологии. Впервые в рамках XII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика — 2012» была организована отдельная секция по диагностике заболеваний периферического нейромоторного аппарата. В Нижнем Новгороде успешно прошел юбилейный X Всероссийский съезд неврологов, в программе которого значительное место было уделено разным аспектам патологии периферических нервов и мышц. Параллельно со съездом прошла конференция «Использование методов функциональной диагностики в неврологии», организованная компанией «Нейрософт». Члены «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» приняли активное участие в работе столь представительных форумов. Высокая посещаемость заседаний всех мероприятий, а также многочисленные вопросы и дискуссии показали, насколько актуальны выбранные темы докладов и насколько велик интерес практикующих врачей и специалистов самых разных направлений к проблемам болезней периферических нервов и мышц.

Живое общение с неврологами и узкими специалистами показало, что в первую очередь необходимо преодолеть дефицит информации о современных возможностях в области всех видов диагностики нервно-мышечной патологии. Необходимо сконцентрировать усилия на разработке и публикации образовательных программ, руководств, специальных атласов и методических рекомендаций. Общие принципы доказательной медицины и государственная концепция не-

прерывного медицинского образования сегодня требуют не только обобщающих публикаций, но и разработки единых методических, диагностических стандартов и нормативных баз.

С большим удовлетворением мы отметили, что специалисты и практикующие неврологи разных поколений знают и читают журнал «Нервно-мышечные болезни», а также выражают желание активно принимать участие во всех мероприятиях, проводимых Обществом. Очень важна работа с больными, страдающими нервно-мышечными болезнями, и поэтому одна из задач Общества заключается в установлении тесных контактов с уже существующими и активно работающими организациями пациентов в разных городах России.

Все поднятые вопросы невозможно решить без вашего непосредственного участия, и поэтому мы предлагаем обсудить их 22–23 ноября 2012 г. на I Учредительной конференции Общества специалистов по нервно-мышечным болезням. С предварительной программой, разосланной членам ОНМБ, можно познакомиться на сайте Общества www.neuromuscular.ru и там же пройти регистрацию (до 22 октября — бесплатно).

Мы надеемся на ваше активное участие в работе Общества и журнала, ждем ваших статей, предложений, без которых дальнейшее развитие и движение вперед невозможно.

До встречи на конференции и на страницах журнала!

Редколлегия журнала «Нервно-мышечные болезни»

Синдром беспокойных ног: патогенез, диагностика, лечение. Обзор литературы

М.О. Ковальчук, А.Л. Калинин

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России; Центр медицины сна, Москва

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук mafkov@mail.ru

Синдром беспокойных ног является хроническим сенсомоторным расстройством, которое подразумевает сенсорный дискомфорт в ногах или других частях тела, возникающий или усиливающийся в покое, в вечернее/ночное время, и вызывающий потребность в движении. Несмотря на широкую распространенность (около 5–10% в популяции) и значимое влияние на качество жизни, врачи общей практики, специалисты первого звена и сами неврологи недостаточно осведомлены о данном заболевании, в связи с чем оно часто остается ошибочно диагностируемым состоянием.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, периодические движения конечностей, дофаминергические препараты

Restless leg syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Literature review

M.O. Kovalchuk, A.L. Kalinkin

Federal Research Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency; Center of sleep disorders, Moscow

Restless leg syndrome (RLS) is a chronic sensory-motor disorder characterized by sensory discomfort in legs, appearing or worsening during rest in the evening or night time, evoking the urge to move. Despite its wide prevalence (around 5–10% in the population) and essential influence on the quality of life, not all the physicians, specialists of the primary care and even neurologists are common with this disorder. Because of that RLS stays commonly unrecognized.

Key words: restless leg syndrome, periodic limb movement, iron, dopaminergic medicine

Введение

Синдром беспокойных ног (СБН) — гетерогенное, органическое заболевание, ключевыми проявлениями которого являются циркадианные сенсомоторные расстройства. К частым осложнениям СБН относятся нарушения сна, тревожно-депрессивные расстройства, ограничение социальной и бытовой активности, ведущие к снижению качества жизни. Выделяют первичную и вторичную формы СБН. Первичная, или идиопатическая, форма характеризуется, как правило, более ранним дебютом и требует назначения специфической дофаминергической терапии. Вторичная форма СБН возникает на фоне различных патологий, наиболее частой из которых является дефицит железа. Лечение вторичного СБН состоит в коррекции основного заболевания. Несмотря на длительное изучение СБН, его патогенез остается неясным. Тем не менее рост числа научно-клинических исследований в области данной проблемы, широкие возможности эффективной терапии при обеих формах заболевания внушают оптимизм в рамках понимания и прогноза СБН и обуславливают необходимость в повышении информированности широкого круга специалистов по данной проблематике.

Поиск литературы

Поиск литературы осуществлялся при помощи медицинской базы данных PubMed, с указанием термина «Restless leg syndrome» в MeSH (Medical Subject Headings) и yandex.ru; интервал поиска не был ограничен. Рассматривались статьи на английском, французском и русском языках.

История вопроса

Впервые указание на СБН встречается в трудах выдающегося английского анатома и физиолога Т. Willis в 1672 г. [1]. Другим известным описанием является работа Т. Wittmaack (1861 г.), в которой он использовал понятие «беспокойные голени», или «anxietas tibiarum» [2]. Помимо этого 2 французских невролога — Boissier de Sauvages (1763) и Gilles de la Tourette (1898 г.) — описали СБН, ассоциированный с периодическими движениями в конечностях и нарушениями сна [3].

Клиническое описание СБН, принятое сегодня и также известное как синдром Экбома, сделано в 1945 г. шведским неврологом К.А. Ekblom [4]. Автор определил СБН, как «нарушение сна вследствие двигательного беспокойства в расслабленном состоянии,

связанного с неприятными сенсорными ощущениями в голени» [4].

В дальнейшем исследовательская группа под руководством E. Lugaresi [5] обнаружила у больных с СБН периодические движения конечностей во сне, а S. Akrinag был первым, кто предпринял попытку лечения СБН дофаминергическими препаратами [6].

В 1990 г. Американская академия медицины сна (*American Academy of Sleep Medicine, AASM*) разработала и включила в Международную классификацию расстройств сна (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD*) диагностические критерии СБН как подлинного расстройства сна [7]. В 1995 г. Международная группа по изучению СБН (*International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG*) выделила 4 обязательных и несколько поддерживающих критериев для постановки диагноза СБН [8]. В 2002 г. Национальный институт здоровья (*National Institute of Health, NIH*) пересмотрел все доступные данные по СБН и разработал точный алгоритм диагностики данной патологии [9].

Эпидемиология

По данным многочисленных исследований, распространенность СБН в популяции Западной Европы и Северной Америки колеблется от 2,5–3 до 15%, в среднем 5–10% [10, 11]. В странах Азии распространенность СБН ниже и составляет от 0,1 до 1,5% [11, 12]. СБН может развиваться в любой возрастной категории, однако по мере увеличения возраста его распространенность повышается. В популяции США и Великобритании распространенность СБН составляет 1,9% в детском возрасте (до 14 лет), 2% — среди подростков (старше 14 лет) [13, 14]. Распространенность СБН отчетливо нарастает с 20 летнего возраста, достигая пика в 70–79 лет и затем снижается [15]. Женщины болеют в среднем в 2 раза чаще [16].

Степень выраженности симптоматики варьирует от единичных эпизодов до крайне тяжелой степени с полной утратой сна. Клинически значимым СБН становится начиная с умеренной степени выраженности, определяемой по международной шкале оценки тяжести СБН — *International RLS Severity Scale, IRLSSS*. Распространенность таких форм заболевания, при которых симптомы возникают не реже 2 раз в неделю и обуславливают потребность обращения за медицинской помощью, составляет 1–3% в популяции или около 15% всех случаев СБН [11, 15, 17].

Критерии диагностики

В определении СБН, сделанном К.А. Екбом, можно выделить несколько признаков, указывающих на основные патофизиологические звенья заболевания и их главные последствия. Первое — это сомнологическая составляющая, а именно расстройство сна; 2-е — сенсорные расстройства, обуславливающие на-

рушение сна, и 3-е — моторная активность, одновременно снижающая сенсорные симптомы, но при этом влияющая на качество сна.

Диагноз СБН является исключительно клиническим. Поэтому для его постановки требуется соответствие 4 клиническим характеристикам. Дополнительные критерии, сопутствующие симптомы, лабораторные и инструментальные методы, используемые для их подтверждения, не обязательны, однако служат хорошим подспорьем в случаях нечеткой симптоматики, а также помогают определить тип СБН.

Последняя модификация диагностического алгоритма при СБН для взрослой популяции, составленная в 2002 г. в ходе круглого стола *NIH* [9], выглядит следующим образом.

Основные критерии

1. Потребность двигать ногами или другими частями тела, возникающая, как правило, на фоне неприятных ощущений в них.
2. Потребность в движении или неприятные ощущения возникают или усугубляются в покое.
3. Потребность в движении или неприятные ощущения частично или полностью регрессируют в результате двигательной активности или по крайней мере в течение всего времени ее поддержания.
4. Потребность в движении или неприятные ощущения усугубляются или возникают исключительно в вечернее/ночное время.

Поддерживающие критерии

- Семейный анамнез СБН.
- Положительный эффект дофаминергических препаратов.
- Наличие периодических движений конечностей (ПДК) во время сна (ПДКс) или бодрствования (ПДКб), выявленные при полисомнографии или иных исследованиях.

Сопутствующие критерии

- Прогрессирующее течение заболевания.
- Расстройства сна.
- Отсутствие патологии в неврологическом статусе при первичной форме СБН.
- Исключение возможных причин вторичного СБН.

Для детей 2–12 лет разработаны отдельные критерии диагноза СБН, включающие 4 основных критерия СБН, установленные для взрослых, а также поддерживающие критерии с учетом характера описания жалоб в детском возрасте и возможного отличия в манифестации заболевания в сравнении с взрослой формой [14].

Патогенез

Несмотря на активное изучение и использование современных инструментальных методов, патофизио-

логия СБН остается малопонятной. Предполагают вовлеченность множества структур и систем головного и спинного мозга и связанного с ними периферического сенсомоторного аппарата. Ведущими молекулярными механизмами при СБН являются: 1) патология дофаминергической системы, которая вовлекает в патогенез опиоидную, норадренергическую системы, GABA- и NMDA-рецепторы на нескольких уровнях; 2) специфические нарушения в обмене железа в центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Данные гипотезы подтверждаются высокой эффективностью дофаминергических, опиоидных препаратов, а также антиконвульсантов и препаратов железа в терапии СБН.

Ключевую роль в патогенезе СБН и, возможно, ПДК, играет сегментарный аппарат спинного мозга и один из основных регуляторов его деятельности — дофаминовая система. На этом уровне предполагается вовлечение 1 или обоих механизмов — повышенная возбудимость спинного мозга или сниженное активирующее влияние нисходящих корковых путей [19]. Источником данных изменений возбудимости может быть патология нисходящих модулирующих путей, например спинальных дофаминергических, связанных, в свою очередь, с дофаминсодержащей группой клеток зоны A11, находящейся вблизи супрахиазматического ядра — одного из основных регуляторов циркадианных ритмов [20].

Среди структур головного мозга кандидатами на участие в патогенезе СБН являются таламус, большие клетки красного ядра, нижняя олива и мозжечок [18]. Так, двумя независимыми группами исследователей в Регенсбурге и Мюнхене с помощью высокопольной T1-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием воксельной морфометрии, были продемонстрированы значимые морфологические изменения в таламических структурах, в том числе в *putamen*, у больных с СБН [21]. Участие базальных ганглиев в патогенезе СБН не доказано и, более того, отрицается большинством исследователей [18, 22]. Убедительные доказательства непосредственного участия коры головного мозга в патогенезе СБН не получены. В частности, при транскраниальной магнитной стимуляции не было выявлено патологии кортикоспинального тракта у пациентов с СБН и ПДК [19].

Изучение обмена дофамина в головном мозге выявило, что важным участником этого процесса является железо [23]. Нарушение его метаболизма может играть ключевую роль в патогенезе СБН, возникая вследствие изменений на нескольких уровнях: нарушение захвата железа нейромеланиновыми клетками, дефект регуляции трансферриновых рецепторов эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, патология железорегулирующих белков и бивалентных переносчиков ионов металлов в микрососудистом русле головного мозга [24, 25]. В метаболизме дофамина также участвуют гормоны щитовидной железы. Последнее позволило

предложить гипотезу о патогенетической связи между нарушением статуса тиреоидных гормонов и возникновением СБН [26]. Следует отметить, что обмен дофамина обладает специфической суточной ритмичностью, что совпадает с характерным для СБН циркадианным колебанием симптомов [18, 27].

Сенсомоторные расстройства при СБН, а также нередкая ассоциация СБН с нейропатией, позволили предположить наличие взаимосвязи между данными патологиями. Так, было установлено, что равновесие между нисходящими тормозными и возбуждающими путями, участвующими в патогенезе СБН на сегментарном уровне спинного мозга, нарушается после повреждения нерва [18]. Особое внимание уделялось нейропатии тонких волокон — А-дельта- и С-волокон. В нескольких исследованиях подтверждались нейрофизиологические и морфометрические корреляты поражения волокон малого диаметра при СБН, в том числе в группе пациентов, которая ранее расценивалась, как идиопатическая [18, 19]. Неоднократно обнаруживалось повышение порога температурной чувствительности (на холодное и теплое), а также признаки аксональной дегенерации и гибели волокон икроножного нерва (по данным биопсии). Тем не менее, однозначной патогенетической взаимосвязи между СБН и нейропатией, в том числе тонких волокон, выявить не удалось [19, 28].

Классификация СБН

Первичная (идиопатическая) форма СБН

В 40–60 % первичных форм СБН обнаруживают семейный анамнез. Данная форма характеризуется более ранним дебютом симптоматики: 35,4 в сравнении с 47,1 года при вторичной форме [29]. Прогрессирование заболевания варьирует: возможен как ранний дебют, до 30 лет, — 50 % случаев [29], с медленным нарастанием симптоматики в течение многих лет и отсутствием ежедневных симптомов вплоть до возраста 40–60 лет [30], так и поздняя манифестация, при которой наблюдается более быстрое прогрессирование. Вариант течения заболевания предсказать затруднительно. Возможна спонтанная ремиссия. Лечение при данной форме СБН исключительно симптоматическое.

При рассмотрении генетических факторов первичного СБН в случае появления у пациента первых симптомов до 45 лет родственники первой линии имеют более высокий риск развития СБН, чем при манифестации после 45 лет или в группе контроля (23,6; 10 и 3,5 % соответственно) [29]. Формы с ранним дебютом генетически отличаются от форм с более поздней манифестацией (после 30 лет), характеризуются ауто-сомно-доминантным типом наследования и обусловлены мутацией в одном определенном гене [31]. Генетический риск развития идиопатической формы СБН связан с локусами MEIS1, VTBD9 и MAP2K9/LBXCOR1

хромосом 2p, 6p и 15q соответственно [32]. Наибольшее влияние оказывает локус VTBD9 [32], представленность которого в популяции северной Европы выше, чем, например, на Дальнем Востоке (65% здоровых представителей). Данный локус также ассоциирован с ПДК, синдромом Туретта, синдромом гиперактивности и дефицита внимания.

Вторичная (симптоматическая) форма СБН

Симптоматическая форма СБН возникает на фоне основной патологии, от которой в том числе зависит возраст дебюта симптоматики СБН. Вторичный СБН характеризуется ремиттирующим течением и регрессом на фоне коррекции основной патологии [11].

В табл. 1 перечислены наиболее частые состояния, на фоне которых может развиваться вторичный СБН.

Проблематика заболевания

Несмотря на широкую распространенность и значимость влияния СБН на качество жизни [10], данное заболевание часто остается неправильно диагностируемым. Трудности в постановке диагноза связаны как с низкой осведомленностью врачей (терапевтов и неврологов), так и с необычным и в определенной мере недостаточно специфическим характером жалоб, встречаемым при других заболеваниях, а также тем обстоятельством, что в большом проценте случаев ведущими клиническими признаками являются не сенсомоторные нарушения, а вторичные проявления.

Так, по популяционному исследованию, проведенному в Германии, соотношение диагностируемого СБН к не диагностируемому составило 1:3 [47]. Во французском исследовании процент пациентов с СБН, которым

Таблица 1. Состояния, которые могут стать причиной вторичного СБН

Состояние	Описание
Дефицит железа	Может сочетаться с анемией или существовать изолированно. Оценивается по уровню ферритина, который не должен быть ниже 50 мкг/л [25, 33]. У больных СБН было обнаружено снижение уровня ферритина и повышение трансферрина в ЦСЖ при нормальных показателях железа в сыворотке [33]. В нескольких исследованиях была показана корреляция тяжести СБН с уровнем ферритина [25, 34].
Беременность	У 20% женщин беременность сочетается с СБН [35]. Предполагается ассоциация с дефицитом железа
ХПН	В 20–25% при умеренных и тяжелых формах и до 62% при более легком течении наблюдается СБН [11]
Уремия	У 20–62% пациентов, находящихся на гемодиализе, обнаруживают СБН [11]
ПНП	Могут быть расстройством, ассоциированным с СБН, а также имитировать его (см. ниже). Являются причиной СБН в 5% случаев [36]. Сочетание СБН было обнаружено с аксональной формой болезни Шарко–Мари–Тута 2-го типа, иными аксональными ПНП, ПНП при криоглобулинемии, амилоидной ПНП [37], нейропатией тонких волокон [28], уремической нейропатией [38]
Системные заболевания	СБН встречается при ревматоидном артрите, болезни Шегрена — до 25% [39]
Тревожно-депрессивные расстройства	Могут быть вторичным проявлением СБН [40] и имитирующим состоянием (см. ниже)
БП	Взаимосвязь БП и СБН обсуждается [41]. Несмотря на снижение дофаминергической активности в стриатуме при функциональной МРТ и эффективности дофаминергических препаратов, встречаемость СБН при БП не превышает таковой в популяции и составляет 0,6–0,98%, хотя в единственном исследовании данная цифра составила 7,9% в сравнении с контрольной группой (0,8%) [42]. Следует отметить, что при сочетании СБН с БП, у пациентов наблюдали более низкий уровень ферритина, более поздний дебют симптомов и меньшую встречаемость среди родственников, чем при идиопатической форме СБН [43]
Спинальная патология	Различные формы, в том числе травматические, стеноз позвоночного канала [44]
СДВГ	Возможны различные сочетания СБН и СДВГ — каждое из этих состояний может быть основным и ассоциированным [45]
Спиноцеребеллярная атакия 3-го типа	Данная форма сочетается с ПНП [36]
Мигрень	В 17,3–34% случаев пациенты с мигренью страдают СБН. При других вариантах первичных головных болей также может наблюдаться СБН, однако существенно реже при головной боли напряжения — до 4,6%; при кластерной — до 2%. Патогенетическая связь между СБН и мигренью, возможно, заключается в участии дофаминергической системы зоны А11 при обоих заболеваниях [46]

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ХПН — хроническая болезнь почек; ПНП — полинейропатия; БП — болезнь Паркинсона; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности.

был установлен данный диагноз, составил лишь 5,3, тогда как 53% выборки предъявляли характерные для данного заболевания жалобы, а у 60% больных ранее был установлен диагноз сосудистого заболевания ног, преимущественно венозного [47]. По данным международного исследования REST, проведенного в США и 5 европейских странах, из 64,8% пациентов, предъявляющих типичные для СБН жалобы, диагноз СБН был установлен лишь 12,9%. При этом, по мнению врача общей практики, только 37,9% больных предъявляли жалобы, характерные для СБН, и лишь 24,9% поставлен диагноз СБН [16]. Схожие результаты были получены в масштабных исследованиях, проведенных в США, Великобритании и Ирландии.

Трудности связаны не только с постановкой диагноза, но и с назначением адекватного лечения. Так, по данным исследования DESYR, наиболее частыми лекарственными средствами, назначаемыми при СБН, являются как раз те препараты, которые могут усугублять симптоматику [48].

Показателем низкой осведомленности специалистов первичного звена в отношении СБН может служить популяционное исследование, проведенное в Великобритании в период с 1994 по 1998 г. среди поликлинических подразделений, выявившее крайне низкую распространенность — 0,25% и заболеваемость СБН — 41 на 100 тыс. человек [47].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Характер жалоб

Потребность двигать ногами или другими частями тела, возникающая, как правило, на фоне неприятных ощущений (сенсорного дискомфорта) в них. В большинстве случаев сенсорный дискомфорт возникает в ногах (преимущественно в голенях), но также он может присутствовать в руках, туловище и лице [49, 50]. Пациенты с СБН достаточно специфично описывают чувствительные симптомы [9]. Помимо парестезий, дизестезий и других схожих описаний, жалобы могут приобретать сенестопатический оттенок, а до 50% случаев они имеют болевой характер [51].

Примерами описания сенсорного дискомфорта в ногах при СБН [9] служат следующие характеристики: «икры опущены в кипяток», «ползание мурашек», «дергание, натягивание жил в ногах», «жжение в ногах», «болезненная теплота в ногах», «насекомые ползают в икрах», «кровь вскипает в ногах», «мучительные, недифференцированные болезненные ощущения», «дрожь в мышцах», «выкручивание ног».

Встречаются случаи, когда сенсорные ощущения отсутствуют. В подобной ситуации могут наблюдаться произвольные спазматические подергивания (или «джерки» от англ. jerks — вздрагивание, подергивание) — так называемый двигательный вариант СБН. Данные подергивания, также называемые дискинезией в период бодрствования (или ПДКб), могут затрагивать 1 конеч-

ность или все тело, появляются также в покое и исчезают при движении [36].

Потребность в движении или неприятные ощущения возникают или усугубляются в покое. Необходимость в движении конечностями или неприятные ощущения в них возникают или усугубляются в состоянии покоя, сидя или лежа. Отсутствие движения и снижение активирующего влияния ЦНС при этом играют пусковую роль [18].

Потребность в движении или неприятные ощущения частично или полностью регрессируют в результате двигательной активности или по крайней мере в течение всего времени ее поддержания. Регресс сенсорных ощущений при СБН происходит на фоне активации двигательной системы, что обусловлено патогенезом заболевания [18]. Движение может совершаться 1 или 2 конечностями сразу, и его интенсивность зависит от стадии заболевания. Так, на далеко зашедших стадиях болезни движение конечностями уже может не приносить облегчение. Иногда массаж или любая тактильная стимуляция конечностей, в которых возникает сенсорный дискомфорт, а также водные процедуры (ванночки для ног, душ с чередованием теплой и прохладной воды) способны вызывать регресс симптомов [36].

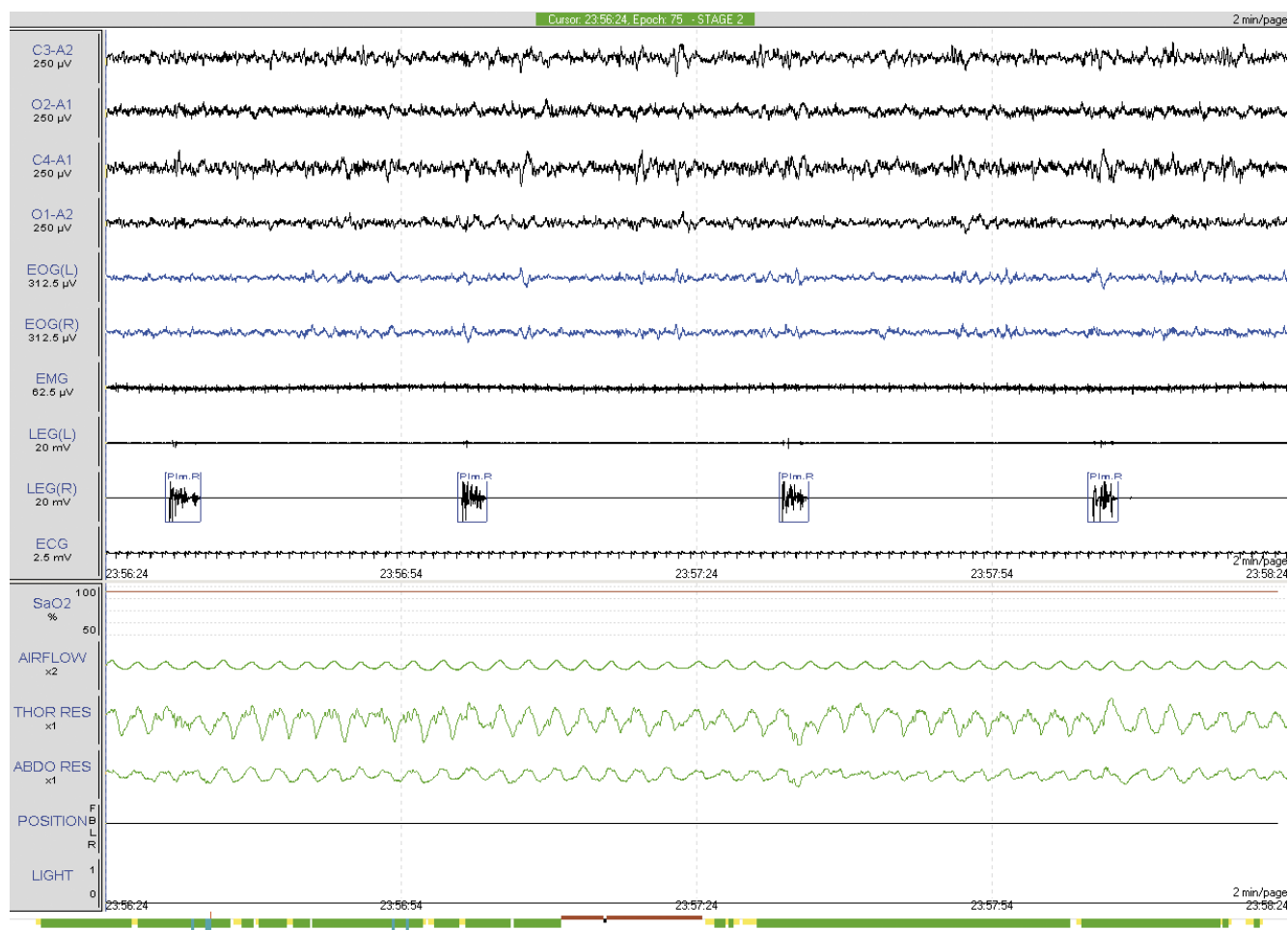
Потребность в движении или неприятные ощущения усугубляются в вечернее/ночное время или возникают исключительно вечером или ночью. Данный феномен обусловлен связью проявлений заболевания с циркадианным ритмом и в дебюте является обязательным для постановки диагноза. Симптомы нарастают через 1–2 ч после полуночи, а затем идут на спад [27]. Такая ритмичность совпадает со снижением суточной биодоступности железа, что, в свою очередь, может препятствовать синтезу дофамина [23]. Симптоматика может возникать и в дневное время суток, как правило, это наблюдается на продвинутых стадиях. В одном из исследований симптоматика СБН обнаруживалась в дневное время суток в более чем 40% случаев [16].

Сопутствующие проявления

Нередко типичные для СБН сенсомоторные расстройства не являются доминирующими в клинической картине и, соответственно, мало отражаются в жалобах пациента, а на первый план выходят вторичные или ассоциированные с СБН расстройства [48].

Нарушения сна. По данным проведенных исследований более 75% страдающих СБН предъявляют хотя бы 1 жалобу на расстройства сна [16, 48]. Последние включают трудности с первичным и повторным засыпанием, прерывистый сон вследствие двигательных феноменов в конечностях [25].

Расстройства сна при СБН обусловлены его циркадианной ритмичностью (в вечерние и раннеутренние часы, до 2–4 ч, симптомы СБН достигают пика), а также сопутствующим синдромом периодических движений конечностей во сне.



Фрагмент полисомнограммы. На электромиографическом канале с правой ноги определяются ПДНК — периодические движения нижних конечностей (выделены в квадрат), которые представляют собой стереотипную произвольную экстензию большого пальца стопы и флексию в голеностопном, коленном (иногда) суставах, ассоциированную с электромиографической активностью, длительностью от 0,5 до 10 с, возникающую каждые 15–40 с и часто ассоциируемую с электроэнцефалографической активацией [13, 52]. Данные центра медицины сна ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Несмотря на дефицит сна, избыточная дневная сонливость редко встречается при СБН. Тест множественной латентности ко сну (*MSLT*, от англ. multiple sleep latency test) выявил умеренно выраженную избыточную дневную сонливость или ее отсутствие [36].

Синдром периодических движений конечностей (СПДК) во сне. В 80–90% случаев СБН во сне наблюдается СПДК (СПДКс). ПДК представляют собой ритмичную произвольную флексию-экстензию нижних (ПДНК), реже верхних (ПДVK) конечностей, как правило, двустороннюю, ассоциированную с ЭНМГ-активностью (см. рисунок). Чаще они возникают в 1-й и 2-й стадии NREM-сна, реже во время медленноволнового сна и наиболее редко в REM-фазу сна, когда они порой представлены нерегулярным паттерном. Степень выраженности ПДК оценивается количеством данных эпизодов в час — так называемый индекс ПДК (ИПДК). Патологическим считается ИПДК выше 5/ч. Неоднократно осуществлялись попытки обнаружения корреляции ИПДК с тяжестью

СБН, однако убедительные доказательства такой взаимосвязи отсутствуют.

В то же время СПДК не является специфическим признаком СБН и может быть как изолированным состоянием, обуславливающим нарушения сна, так и синдромом, ассоциированным с другими неврологическими и соматическими заболеваниями, а также встречаться у более чем 58% лиц старше 60 лет, не предъявляющих жалоб [36]. Так, синдром ПДНК (СПДНК) встречается при нарколепсии, поведенческих расстройствах, связанных с REM-фазой сна, синдроме обструктивного апноэ/гиппноэ сна, синдроме гиперактивности и дефицита внимания и других патологиях.

Тревожно-депрессивные расстройства. Тревожно-депрессивные расстройства нередко возникают при СБН, являясь доминирующими в жалобах больного. Также они могут быть ассоциированы со снижением бытовой и социальной активности в дневное время, а порой и когнитивными расстройствами [10, 40]. Их появление на фоне нарушений сна часто не осоз-

Таблица 2. Международная шкала оценки тяжести СБН

1. Как вы оцениваете дискомфорт, причиняемый СБН в ногах или в руках?	6. Как вы можете оценить степень выраженности СБН в целом?
<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень тяжелый • (3) тяжелый • (2) умеренный • (1) средний • (0) отсутствует 	<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень тяжелая • (3) тяжелая • (2) умеренная • (1) легкая • (0) отсутствует
2. Как вы оцениваете потребность в движении вследствие симптомов СБН?	7. Как часто у вас возникают симптомы СБН?
<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень выраженная • (3) выраженная • (2) умеренная • (1) средняя • (0) отсутствует 	<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень часто (6–7 дней в неделю) • (3) часто (4–5 дней в неделю) • (2) порой (2–3 дня в неделю) • (1) эпизодически (1 день в неделю) • (0) не возникают
3. Насколько уменьшается дискомфорт в руках или ногах, связанный с СБН на фоне движения?	8. Когда у вас возникают симптомы СБН, насколько выражены они бывают?
<ul style="list-style-type: none"> • (4) отсутствие облегчения • (3) среднее облегчение • (2) умеренное облегчение • (1) полное или почти полное устранение симптомов СБН • (0) симптомы СБН отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень выраженные (≥ 8 ч в сутки) • (3) выраженные (3–8 ч в сутки) • (2) умеренные (1–3 ч в сутки) • (1) средние (< 1 ч в сутки) • (0) отсутствуют
4. Как сильно влияют симптомы СБН на нарушения сна?	9. Насколько влияют симптомы СБН на вашу бытовую активность (семейные обязанности, учеба, работа и проч.)?
<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень сильно • (3) сильно • (2) умеренно • (1) в небольшой степени • (0) не влияют 	<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень значимо • (3) значимо • (2) умеренно • (1) слегка • (0) не влияют
5. Насколько выражена ваша дневная усталость или сонливость вследствие СБН?	10. Как сильно симптомы СБН влияют на ваше настроение, например, вызывают агрессию, подавленность, грусть, тревогу, раздражительность?
<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень выраженная • (3) выраженная • (2) умеренная • (1) в легкой степени • (0) отсутствовала 	<ul style="list-style-type: none"> • (4) очень сильно • (3) сильно • (2) умеренно • (1) в легкой степени • (0) никак не влияют

Примечание. Все приведенные вопросы предполагают оценку состояния за последнюю неделю. В скобках приведены баллы. Уровни оценки: легкая степень (1–10 баллов), средняя (11–20), тяжелая (21–30), очень тяжелая (31–40).

нается пациентом. В связи с этим лечащий врач должен быть особенно внимательным при расспросе таких больных.

Постановка диагноза СБН требует исключения широкого круга заболеваний, при которых наблюдается неполное соответствие основным критериям СБН, а также мимикрирующих СБН-синдромов, которые полностью отвечают данным 4 критериям, но при этом не являются СБН.

Дифференциальный ряд при СБН включает [10]:

- сосудистые заболевания (варикозная болезнь нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей);
- артропатии, в том числе ревматоидный артрит;
- радикулопатии;

- полинейропатию, в первую очередь диабетическую;
- нейрогенную /сосудистую /миелогенную перемежающуюся хромоту;
- соматоформные, тревожно-депрессивные расстройства;
- хронические болевые синдромы в шейном/плечично-крестцовом отделах;
- фибромиалгию;
- болезнь Паркинсона;
- гипнические вздрагивания («джерки»), или вздрагивания в момент засыпания;
- прием лекарственных средств, провоцирующих СБН: антагонисты дофамина; метоклопрамид, транквилизаторы (хлордиазепоксид), типичные (фенотиазины,

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные методики, используемые для диагностики вторичного СБН

Исследование	Описание
Биохимический анализ крови	Ферритин, трансферрин (уровень может повышаться), процент насыщения трансферрина железом, железо сыворотки, НЖСС, СРБ (при увеличении его концентрации сочетанно повышается уровень ферритина, что препятствует истинному определению концентрации последнего); глюкоза и гликированный гемоглобин; креатинин, мочевины; витамин В ₁₂ и фолиевая кислота; ТТГ
Общий анализ крови	Акцент на уровне гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ
Тест на беременность	
Полисомнография, актиграфия	Для исключения ПДК и нарушений архитектоники сна
ЭНМГ	При подозрении на полинейропатию
SIT	От англ. suggested immobilization test — тест на фиксированное положение (бездействие); предполагает подсчет движений в ногах и эпизоды дискомфорта в ногах во время бездвижного положения в течение 1 ч до отхода ко сну. Данный тест используется для верификации СБН, сочетанного с СПДК [53], а также при подозрении на СБН, сочетающегося с болезнью Паркинсона

Примечание. НЖСС — ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭНМГ — электронейромиография.

прохлорперазин) и атипичные (оланзапин и рисперидон) нейролептики, антидепрессанты (в особенности норэпинефрин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), некоторые антиконвульсанты (зонизамид, фенитоин, метсуксимид), антигистаминные препараты (дифенгидрамин и др.), опиоиды, литий [10].

К наиболее важным мимикрирующим состояниям, т. е. соответствующим всем 4 критериям, но не являющимся СБН, относятся [10]:

- периферическая нейропатия;
- крампи;
- позиционный дискомфорт;
- акатизия (в том числе обусловленная приемом нейролептиков и гипотензивная);
- тревожные расстройства.

Необходимо помнить, что перечисленные выше состояния могут с одной стороны имитировать СБН, а с другой — быть причиной вторичных форм СБН (см. табл. 1).

При постановке диагноза СБН необходимо определить степень его выраженности — для этого используют субъективную оценку выраженности СБН при помощи IRLSSS (табл. 2), шкалы оценки тяжести СБН Джона Хопкинса [36] и его разновидность (первичная/вторичная форма), что требует проведения ряда лабораторных и инструментальных исследований [10] (табл. 3). Следует отметить, что основные клинические проявления при обеих формах СБН сходны.

Лечение

Тактика лечения определяется видом и степенью тяжести СБН. По последнему признаку пациентов с СБН разделяют на 3 группы: 1) пациенты с редко

возникающей симптоматикой (интермиттирующее течение); 2) пациенты с постоянными (ежедневными) сенсомоторными нарушениями; 3) пациенты, резистентные к лечению (рефрактерное течение) [54]. При легкой и умеренной степени рекомендовано немедикаментозное лечение, которое сегодня, однако, не отвечает принципам доказательной медицины.

Немедикаментозное лечение

- Соблюдение гигиены сна [54, 55].
- Ограничение/отказ от курения, алкоголя, кофе и кофеинсодержащих продуктов [54].
- Водные процедуры на ночь/в вечернее время — контрастный (но без резкого перепада температур) душ, ванны для ног.
- Изменение временного режима сон-бодрствование.
- Игры, требующие повышенной концентрации внимания в вечернее время.
- Занятия йогой.
- Исключение препаратов, усугубляющих СБН (см. выше) [54].

Медикаментозное лечение

Показано исключительно в случаях клинически значимого течения заболевания: снижение качества жизни, нарушение сна, социальная и бытовая дезадаптация. С целью облегчения мониторинга состояния больным с СБН рекомендовано ведение дневника (табл. 4, доступно на сайте).

Симптоматическое лечение (первичная и некоторые вторичные формы СБН). Сложность лекарственной терапии состоит в том, что назначаемые препараты обладают

Таблица 4. Дневник пациента: предназначен для определения выраженности симптомов СБН и подбора адекватного лечения

Время суток	1-й день			2-й день			3-й день		
	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.00–6.00)	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.00–06.00)	Утро (6.00–12.00)	День (12.00–18.00)	Вечер, ночь (18.00–06.00)
Симптомы									
Отсутствие симптомов									

Примечание. Пациент самостоятельно фиксирует наличие симптомов или их отсутствие в течение 7–14 дней, делая отметки в соответствующих пустых графах.

рядом значимых побочных эффектов (ПЭ), не имеют 24-часового действия, а их короткое время полувыведения требует приема за короткий период до появления симптоматики (исключение составляет препарат рогитин в виде пластыря (торговое название Neurgo; в РФ не зарегистрирован), используемый 1 раз в сут). Обязательны грамотное титрование дозы и очередность назначения лекарственных средств.

Основные принципы симптоматического лечения СБН состоят в следующем.

- Стартовая доза препарата должна быть минимальной и в дальнейшем не превышать максимально допустимой.

- Требуется регулярные осмотры лечащим врачом для оценки индивидуальной переносимости и возможных флюктуаций симптомов.

- Целесообразность разделения суммарной дозы на несколько приемов не доказана; более того, следует как можно дольше сохранять режим однократного приема препарата.

- При интермиттирующем течении возможно эпизодическое использование прамипексола, леводопы, а также слабых опиоидов; при нарушениях сна — клоназепам [10].

- В ежедневной терапии нуждаются пациенты, у которых симптоматика СБН оказывает влияние на качество жизни (как правило, это лица с умеренной и тяжелой степенью заболевания).

- В случае отмены препарата требуется постепенное снижение дозы. При одновременном переходе с препарата одного типа действия на другой необходимо параллельно снижать дозу первого, постепенно повышая дозу второго.

- Препаратами 1-й линии являются агонисты дофаминовых рецепторов (ДА) [56]. Предпочтительны неэрготиаминовые ДА: прамипексол (мирапекс) и ропинирол (реквип модутаб) — в связи с их лучшей переносимостью [54]. Прием ДА следует начинать в вечерние часы — за 2–3 ч до сна. Если присутствует дневная симптоматика, рекомендована трансдермальная форма ДА — Neurgo [10].

- Наиболее значимыми ПЭ основных препаратов для лечения СБН являются феномены аугментации и рикошетное усиление. Аугментация представляет собой прогрессирование симптоматики СБН в виде отсутствия циркадианной ритмичности (симптомы возникают независимо от времени суток), а также нарастание их интенсивности и распространение на иные части тела [10]. Как правило, она развивается через 6 мес после начала терапии. Основной путь профилактики аугментации — как можно более длительное использование минимальной дозы и не превышение максимально допустимой дозировки препарата, а также предпочтение средств с более длительным периодом полувыведения. При подозрении на аугментацию необходима замена одного агониста дофаминовых рецепторов на другой, с более продолжительным действием, либо на недофаминергический препарат [10], исключение составляют случаи аугментации на фоне приема леводопы, когда в первую очередь следует переходить на ДА.

- При недостаточной эффективности, непереносимости, развитии аугментации или рикошетного усиления на фоне приема ДА, а также при рефрактерном течении возможно назначение иного дофаминомиметика, замена ДА на препарат 2-го ряда или комбинированное лечение при соответствующем снижении дозы основного препарата [54, 55].

- К препаратам 2-го ряда относятся опиоидные производные (кодеин, пропоксифен гидрохлорид, тилидил, трамадол) [54], однако их использование ограничено риском развития зависимости; антиконвульсанты — габапентин, прегабалин, габапентин-энакабрил [10, 57]; леводопы (комбинированный препарат мадопар) или карбидопа (наком, синемет), целесообразно также назначение препарата с замедленным высвобождением (например, мадопар ГСС) или его комбинация со стандартными или диспергируемыми таблетками леводопы (мадопар Д) для более быстрого достижения эффекта [58]. Использование препаратов леводопы также ограничено риском развития аугментации и рикошетного усиления [54].

• В наиболее тяжелых случаях показано назначение метадона — 5–40 мг/сут (в РФ не зарегистрирован) [47].

• Рефрактерным считается течение заболевания, при котором ежедневные симптомы не отвечают на терапию препаратами 2 классов — одним дофаминергическим и вторым недофаминергическим — в адекватной дозировке и с достаточной длительностью приема. Данные формы требуют лечения в специализированном учреждении [10].

• Сегодня нет общепринятых рекомендаций по длительности лечения, но имеются показания для прекращения терапии: 1) желание пациента; 2) «лекарственные канюкулы» с целью обнаружения возможных спонтанных флюктуаций в течении болезни. Однако данная методика не применима для пациентов с тяжелым течением [10].

Характеристики основных лекарственных средств (ЛС), используемых для симптоматического лечения СБН, приведены в табл. 5.

Вторичные формы СБН. Данные формы СБН требуют лечения основной патологии.

• Для коррекции статуса железа рекомендован прием препаратов железа: при уровне ферритина от 50 до 35 мкг/л — перорально железо 100–200 мг/сут [59]. Следует также учитывать всасываемость железа: для ее повышения прием препарата можно дополнять аскорбиновой кислотой (250 мг) или цитрусовым соком. При уровне ферритина ниже 35 мкг/л или неэффективности пероральных форм показано внутривенное введение — предпочтительны растворы декстрана или карбоксимальтозы — 500 мг/сут, разделенные на 2 приема в течение 5 дней [60].

• При болевых формах СБН, ассоциированных с диабетической или иной полинейропатией, показаны антиконвульсанты — аналоги γ -аминомасляной кислоты (прегабалин, габапентин); также возможно использование прамипексола [56].

• Во время беременности показана исключительно заместительная терапия препаратами железа и фолиевой кислоты.

• При СБН в детском возрасте необходимы исключение СДВГ, дефицита железа, нарушений гигиены сна, соответствующая коррекция данных состояний. Первичные формы требуют медикаментозной коррекции под контролем детского специалиста [14].

• При отсутствии положительной динамики СБН на фоне лечения основного заболевания возможно назначение симптоматической терапии [43].

Заключение

Ранняя диагностика СБН крайне важна ввиду его выраженного влияния на качество жизни.

Максимально раннее назначение лечения обуславливает хороший прогноз. Для осуществления этой задачи очень важно знание широким кругом специалистов основных критериев диагностики синдрома беспокойных ног, его дифференциального ряда и важнейших подходов к терапии. Необходим коллегиальный междисциплинарный подход специалистов на уровне как первичного, так и вторичного звеньев, а также привлечение узких специалистов по показаниям на любом этапе [10, 43, 55].

Таблица 5. Характеристики основных препаратов, используемых для симптоматического лечения СБН

ЛС	Стартовая и максимально допустимая доза	Время возникновения эффекта первой дозы	Время полувыведения, ч	Побочные эффекты
Леводопа	50 мг 200 мг	С первой дозы	1,5–2	Аугментация, рикошетный феномен
Ропинирол	0,25 мг 4 мг	4–10 сут	6	Тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Прамипексол	0,125 мг 0,54 мг	С первой дозы	8–12	Тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Ротиготин	Пластырь по 1–3 мг	1 нед	5–7	Кожный зуд, тошнота, снижение АД, головокружение, ГБ, заложенность носа
Прегабалин	25 мг 300 мг	3–6 сут	10	Сонливость, головокружение, ГБ, задержка жидкости
Клоназепам	0,50 мг 2,0 мг	При 1-й дозе преимущественный эффект на сон	30–40	Сонливость, головокружение, утренняя ГБ
Габапентин	300 мг 2700 мг	3–6 сут	5–7	Сонливость, головокружение, задержка жидкости

Примечание. ЛС — лекарственное средство; АД — артериальное давление; ГБ — головная боль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Willis T. De Animae Brutorum. London, England: Wells and Scott, 1672.
2. Wittmaack T. Pathologie und therapie der sensebilitat neurosen. Liepzig: Schafer, 1861.
3. Konofal E., Karroum E., Montplaisir J. et al. Two early descriptions of restless legs syndrome and periodic leg movements by Boissier de Sauvages (1763) and Gilles de la Tourette (1898). *Sleep Med* 2009; 10(5):586–91.
4. Ekblom K.A. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand* 1945;158 (Suppl):1–122.
5. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. *Adv Neurol* 1986; 43:295–307.
6. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10(1):69–79.
7. Diagnostic classification teering committee, Thorpy MG (Chairman). International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American sleep disorders association, 1995.
8. The International Restless Legs Syndrome Study Group (Arthur S Walters, MD-group organizer and correspondent). Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634–42.
9. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A. et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101–19.
10. Garcia-Borreguero D., Stillman P., Benes H. et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless leg syndrome in primary care. *BMC Neurology* 2011;11:28.
11. Zucconi M., Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(3):293–9.
12. Tachibana N., Tanigawa T. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome among Japanese industrial workers. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):A38.
13. Picchietti M.A., Picchietti D.L. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med* 2010;11(7):643–51.
14. Picchietti D., Allen R.P., Walters A.S. et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents — The Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120:253–66.
15. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1286–92.
16. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of Restless Legs Syndrome in a primary care population: REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5:237–46.
17. O'Keefe S.T., Egan D., Myers A. et al. The frequency and impact of restless legs syndrome in primary care. *Ir Med J.* 2007; 100(7):539–42.
18. Trenkwalder C., Paulus W. Why do restless legs occur at rest? — pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). *Clin Neurophysiol* 2004;115:1975–88.
19. Barrière G., Cazalets J.R., Bioulac B. et al. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005;77(3):139–65.
20. Ondo W.G., He Y., Rajasekaran S., Le W.D. Clinical correlates of 6-hydroxy-dopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(1):154–8.
21. Etgen T., Draganski B., Ilg C. et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005;24(4):1242–7.
22. Alberts J.L., Adler C.H., Saling M. et al. Prehension patterns in restless legs syndrome patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7(2):143–8.
23. Earley C.J., Allen R.P., Beard J.L. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000; 62(5):623–8.
24. Connor J.R., Ponnuru P., Wang X.S. et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134(Pt 4):959–68.
25. Allen R.P., Earley C.J. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18(2):128–47.
26. Pereira J.C. Jr, Pradella-Hallinan M., Lins Pessoa H. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(5):548–54.
27. Hening W.A., Walters A.S., Wagner M. et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22(7):901–12.
28. Tuyaert L., Laureau E., Hurtevent J.-P. et al. A-delta and C-fibres function in primary. *Clin Neurophysiology* 2009; 39:267–74.
29. Winkelmann J. The genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3(Suppl):9–12.
30. Allen R.P., Earley C.J. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1(1):11–9.
31. Winkelmann J., Muller-Myhsok B., Wittchen H.U. et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52(3):297–302.
32. Kemlink D., Polo O., Frauscher B. et al. Replication of restless legs syndrome loci in three European populations. *J Med Genet* 2009;46(5):315–8.
33. Earley C.J., Connor J.R., Beard J.L. et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1698–700.
34. O'Keefe S.T., Gavin K., Lavan J.N. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200–3.
35. Lee K.A., Zaffke M.E., Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10(4):335–41.
36. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005;135(47–48):687–96.
37. Salvi F., Montagna P., Plasmati R. et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(6):522–5.
38. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966; 16(4):359–61.
39. Ondo W., Tan E.K., Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(2):321–3.
40. Earley C.J. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(21):2103–9.
41. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. Под ред. В.Н. Штока. М., 2000. С. 124–38.
42. Tan E.K., Lum S.Y., Wong M.C. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002;196(1–2):33–6.
43. Ondo W.G., Vuong K.D., Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59(3):421–4.
44. Hartmann M., Pfister R., Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(5):688–9.
45. Walters A., Silvestri R., Zucconi M. Review of the Possible Relationship and Hypothetical Links Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Simple Sleep Related Movement Disorders, Parasomnias, Hypersomnias, and Circadian Rhythm Disorder. *J Clin Sleep Med* 2008;4(6).
46. Wang S.J., Chen P.K., Fuh J.L. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010;1:16.
47. Symvoulakis E., Anyfantakis D., Lionis C. Restless legs syndrome: literature

- review. Sao Paulo Med J 2010; 128(3):167–70.
48. Crochard A., El Hasnaoui A., Pouchain D. et al. Diagnostic indicators of restless legs syndrome in primary care consultations: the DESYR study. *Mov Disord* 2007;22(6):791–7.
49. Fukunishi I., Kitaoka T., Shirai T. et al. Facial paresthesias resembling restless legs syndrome in a patient on hemodialysis. *Nephron* 1998;79(4):485.
50. Chabli A., Michaud M., Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 44(3):133–8.
51. Bassetti C.L., Mauerhofer D., Gugger M. et al. Restless leg syndrome: a prospective clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45(2):67–7.
52. Калинин А.Л., Баделина Е.В. Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений нижних конечностей. *Функц диагностика* 2004 (4):89–93.
53. Michaud M., Lavigne G., Desautels A. et al. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17(1):112–5.
54. Silber M.H., Ehrenberg B.L., Allen R.P. et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):916–22.
55. Hening W.A. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007; 120(1 Suppl 1):22–7.
56. Hening W.A., Allen R.P., Earley C.J. et al. Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27(3):560–83.
57. Allen R., Chen C., Soaita A. et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11(6):512–9.
58. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. *Трудный пациент* 2009;(4–5):4–10.
59. Earley C.J. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10(9):945–6.
60. Allen R.P., Adler C.H., Du W. et al. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12(9):906–13.

Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы

Claude Desnuelle

Центр нервно-мышечных болезней, Университетский госпитальный Центр; Медицинский факультет, Ницца, Франция

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Контакты: Claude.Desnuelle.desnuelle.c@chu-nice.fr

Болезнь Помпе — клинически гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит избыточное накопление гликогена лизосомами в результате мутации гена GAA и потери активности фермента кислой α -глюкозидазы. Неонатальная форма заболевания, проявляющаяся сердечной, дыхательной и печеночной недостаточностью, имеет неблагоприятный прогноз. Поздние, медленно прогрессирующие хронические формы, проявляющиеся в возрасте после 1 года жизни с преимущественным поражением скелетной и дыхательной мускулатуры, имеют более благоприятное течение. Понимание и уточнение тонкостей патофизиологических процессов при болезни Помпе, а также разработка заместительной энзимотерапии (ЗЭТ) вызвали новую волну интереса к данной патологии. При ранних формах ЗЭТ имеет достаточно высокую эффективность в отличие от пациентов с поздними формами, что объясняется уже имеющимися значительными нарушениями клеточных и тканевых функций в результате избыточного накопления гликогена. С целью улучшения прогноза при поздних формах заболевания требуется как можно более раннее назначение ЗЭТ, что возможно только при своевременной постановке диагноза. Основным и самым простым способом диагностики болезни Помпе является определение активности фермента по сухому кровяному пятну. Вопрос о том, следует ли проводить ЗЭТ всем пациентам с поздней формой заболевания, остается открытым.

Ключевые слова: гликогеноз 2-го типа, болезнь Помпе, миопатия, лизосомальные болезни, болезнь накопления гликогена, аутофагосома, аутофагия

Болезнь Помпе, или гликогеноз 2-го типа (ОМIM: 232300) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное как неонатальная форма в 1932 г. голландским патологоанатомом Помпе, по имени которого заболевание получило свое название. Неонатальная форма проявляется кардиомиопатией, сочетающейся с дыхательной и печеночной недостаточностью, которые нередко приводят к летальному исходу. В 1963 г. биохимик Эром показал, что в основе нарушения метаболизма при болезни Помпе лежит лизосомальная ферментативная недостаточность кислой α -глюкозидазы (GAA, от англ. α -glucosidase acid). В 1969 г. было доказано существование и поздней формы заболевания, характеризующейся медленно прогрессирующим течением с преимущественным вовлечением скелетных и дыхательных мышц. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов болезни Помпе, а также в применении заместительной энзимотерапии (ЗЭТ). Эффективность ЗЭТ не вызывает сомнения при ранних формах в отличие от более поздних форм болезни, необходимость в терапии которых требует уточнения.

Болезнь Помпе — генетическое заболевание с распространенностью 1 на 146 тыс. новорожденных. С учетом всех форм заболевания независимо от пола, этнической принадлежности и географии его частота составляет 1 на 14–300 тыс. [1]. Мутация, ответственная за развитие болезни Помпе, располагается в гене

GAA, локализованном на 17q25.2–25 хромосоме. Она была расшифрована в 1989 г. и состоит из 20 экзонов, кодирующих последовательность из 952 аминокислот [2]. Белок-предшественник массой 110 КДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме (рис. 1) и реплицируется под контролем белков-шаперонов. После завершения процесса гликозилирования в аппарате Гольджи промежуточный белок переносится в лизосомы, где происходит его распознавание с участием катионнезависимых рецепторов маннозо-6-фосфата (CI-MPR) и в конечном итоге протеолиз на 2 изоформы массой 76 и 90 КДа. Функция белка GAA состоит в расщеплении в кислой среде гликозидных связей α -1,4 и 1,6 гликогена с образованием глюкозы, которая затем активно транспортируется через мембрану лизосомы посредством специфического переносчика. Мутантные белки GAA разрушаются в цитозоле, в результате чего нарушается метаболизм гликогена и происходит его накопление в лизосомах. Клинические проявления в основном определяются патологическим накоплением гликогена, хотя патогенез заболевания этим не исчерпывается [3].

Трудности диагностики болезни Помпе

Ретроспективный анализ более чем половины случаев болезни Помпе у взрослых, выявленных во Франции за последние 10 лет, показал, что диагноз устанавливался в среднем с задержкой до 7,9 года от

момента обращения к врачу (неопубликованные данные Французского миологического общества — SFM, 2011 г.). Недооценка распространенности заболевания служит частой причиной неправильного диагноза или его отсутствия [4]. Поздняя форма, или болезнь Помпе с поздним дебютом (БППД), долго считалась относительно доброкачественной, однако в последнее время показано, что даже она может иметь тяжелое течение с быстрой инвалидизацией пациента. В этих случаях средний возраст летального исхода составляет 55 лет при среднем возрасте установления диагноза 38 лет [5]. Средняя продолжительность жизни пациента с БППД тяжелого течения от момента установления диагноза составляет 17 лет.

Диагностический алгоритм болезни Помпе базируется на биохимическом анализе активности GAA, с учетом клинических и параклинических данных. По аналогии с диагностическим тестом Гютри при фенилкетонурии с целью повышения выявляемости болезни Помпе на первом году жизни (т. е. дебютом до 12 мес после рождения — болезнь Помпе с ранним дебютом, БПРД) в ряде стран внедрены программы систематического скрининга новорожденных [6]. Тем не менее, отсутствие единого стандарта в профилактике лизосомальных болезней приводит к недостаточной диагностике БППД, асимптомно протекающих у новорожденных. Данный факт требует обсуждения и скорейшего внедрения своевременных диагностических тестов [7].

Симптомы болезни Помпе с поздним дебютом

Первые симптомы БППД могут появляться после первого года жизни, во взрослом и даже пожилом возрасте [8]. Разделение заболевания на подтипы в зависимости от возраста манифестации признано нецелесообразным [1, 9, 10], так как в большинстве случаев тщательный сбор анамнеза у взрослых и лиц пожилого возраста подтверждает наличие жалоб и симптомов уже в детском и подростковом возрасте. БППД характеризуется медленно прогрессирующим течением с преимущественным поражением скелетных мышц. У детей и подростков с БППД также часто наблюдаются нарушения со стороны сердца и печени. Дыхательная недостаточность является важной составляющей типичной клинической картины заболевания.

Для взрослых характерно наличие слабости проксимальных мышц конечностей и/или вовлечение параспинальных мышц с кифозом и слабостью аксиальных мышц (рис. 2). Заболевание прогрессирует медленно. Период, за который симптомы развиваются настолько, что заставляют обратиться к врачу, часто бывает весьма продолжительным, что определяет задержку в установлении диагноза на много лет. Нередко в анамнезе обнаруживаются указания на слабость и плохую переносимость нагрузок, низкие спортивные результаты, боли в поясничных мышцах, крампи и болевые ощущения в мышцах. Наличие и степень двигательного дефицита важны для оценки продолжитель-

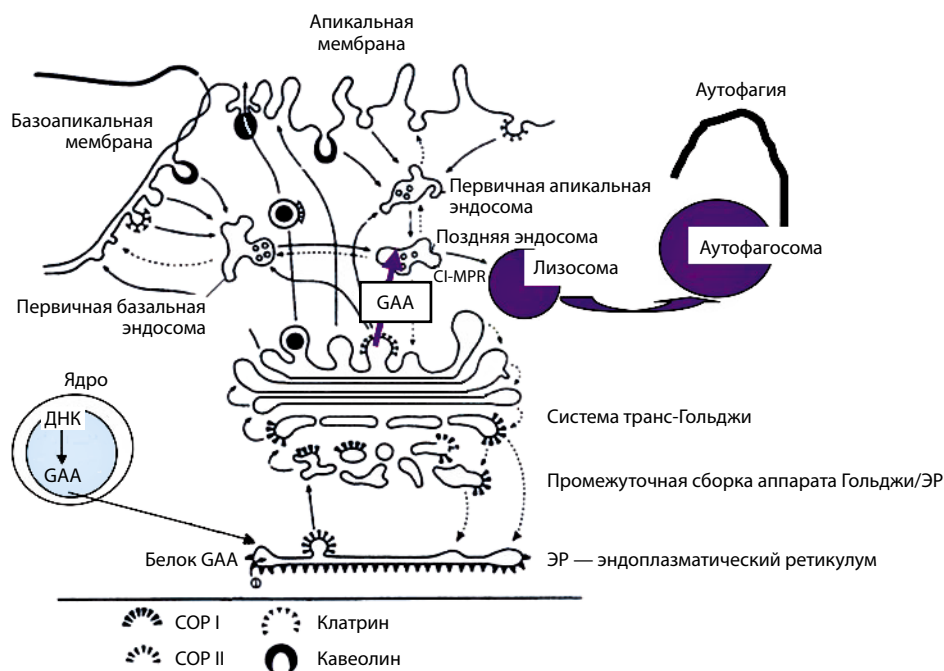


Рис. 1. Схема патофизиологических механизмов при болезни Помпе. В норме кодируемый геном GAA белок GAA синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, его конечная сборка завершается в аппарате Гольджи, затем путем внутриклеточного транспорта посредством CI-MPR белок переносится в лизосому. Дисфункция фермента GAA вследствие мутации гена GAA приводит к накоплению гликогена в лизосоме, появлению аутофagosом, далее к нарушению сократительной способности мышечного волокна и в конечном итоге к гибели клетки

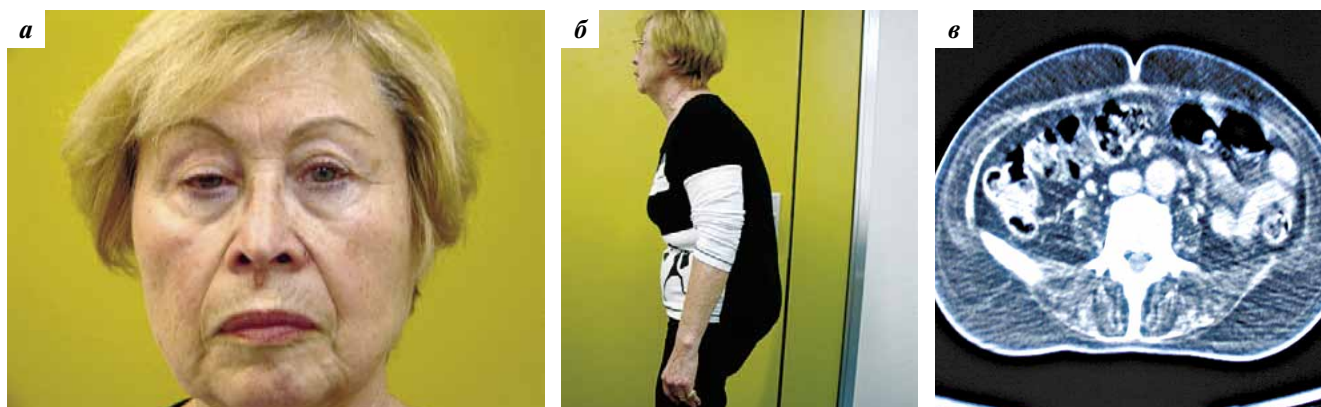


Рис. 2. Клинические проявления БППД: а — асимметричный птоз; б — аксиальная гипотония с тенденцией к стойкому сохранению неестественного положения туловища (по типу камптормии), грудной кифоз и статическая компенсация в виде подгибания колен; в — томоденситометрия, демонстрирующая значительную фибро-жировую дегенерацию параспинальных лумбальных мышц

ности заболевания независимо от возраста пациента. Помимо вышеперечисленных жалоб, врача должны насторожить следующие ранние признаки дыхательных нарушений: одышка при нагрузке или ортопноэ, нарушение дыхания во сне (апноэ во время сна), утренние цефалгии, частые легочные инфекционные заболевания, дневная сонливость. Дебют заболевания с дыхательных нарушений наблюдается в 30% случаев [1]. Слабость скелетной мускулатуры и дыхательные нарушения чаще всего не связаны. Так, амбулаторные пациенты могут нуждаться в ночной дыхательной поддержке, тогда как больные, прикованные к инвалидному креслу, имеют нормальную дыхательную функцию. Другие проявления могут быть сопутствующими, и их часто трудно ассоциировать с болезнью Помпе, если симптомы остаются изолированными, например, птоз (см. рис. 2), снижение слуха, случайно обнаруженная гиперКФКемия (креатинфосфокиназа — КФК) [11]. Часто встречается эктазия церебральных артерий [12]. При поздних формах церебральная аневризма, макроглоссия или гепатомегалия с повышением трансаминаз встречаются редко. Описаны желудочно-кишечные расстройства в виде хронической диареи, рвоты и постпрандиальные абдоминальные боли.

У самых молодых пациентов с БППД наблюдают картину мышечной дистрофии с нарастающим моторным дефицитом, задержкой ходьбы или регрессом приобретенных навыков, псевдогипертрофии икроножных мышц [13]. У подростков основными проявлениями являются, как правило, прогрессирующая миопатия поясная с мышечной слабостью, отставанием лопаток и/или сколиозом. Возможно наличие гипертрофической кардиомиопатии. Изменения со стороны сердца редко бывают первыми симптомами, но усугубляют дыхательную недостаточность. Гепатомегалия и/или повышение трансаминаз в исключительных случаях могут быть единственным признаком, обнаруженным при обычном осмотре. Описаны случаи гипоакузии, обычно связываемой с сенсорной

тугоухостью или ретрокохлеарным уровнем поражения. Это позволяет заподозрить вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) также в результате накопления гликогена при болезни Помпе [14].

Дифференциальный диагноз БППД включает: мышечные дистрофии, врожденные миопатии, болезнь Данаона, метаболические миопатии (избыток липидов, гликогена или митохондриопатии), спинальную амиотрофию, полимиозит и миозит с включениями (особенно у лиц старшего возраста).

Биохимическое исследование активности GAA — основа диагностики болезни Помпе

В клинической практике основная задача — выявление симптомов, позволяющих своевременно заподозрить болезнь Помпе. Достаточная информированность и настороженность врача в отношении болезни Помпе, при совокупности вышеописанных симптомов облегчает диагностику. Наличие изолированных симптомов значительно осложняет диагностический поиск.

Стандартные исследования

Ни одно из стандартных клинических исследований, используемых в диагностике нервно-мышечных болезней, не является абсолютным при болезни Помпе: электромиография (ЭМГ) игольчатыми электродами в лучшем случае выявляет признаки первично-мышечного уровня поражения; уровень КФК обычно повышается в 2–5 раз, но может быть и нормальным. Обнаружение на электрокардиограмме (ЭКГ) увеличения амплитуды QRS, укорочение интервала P–Q заставляет предположить наличие кардиомиопатии; эхокардиография выявляет расширение левого желудочка. Как и при всех других миопатиях, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при спирометрии, а также силы диафрагмы, оцениваемой более тонкими методами, указывает на рестриктивную дыхательную недостаточность. При этом показатели ФЖЕЛ в положении лежа хуже, чем в положении сидя.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) скелетных мышц

Достаточно информативным методом исследования при болезни Помпе является МРТ мышц. Томоденситометрия или МРТ в T1-режиме позволяют легко оценить трофику мышц и выявить специфические области, где мышцы подвергнута фиброзно-жировой дегенерации, что характерно для мышечных дистрофий. Исследование R.Y. Carlier и соавт. [15] показало, что при подозрении на болезнь Помпе показана МРТ всего тела, так как это существенно облегчает диагностику, выявляя характерный паттерн мышечных нарушений, включая поражение языка и аксиальной мускулатуры, а также мышц, удерживающих лопатку, и зубчатых мышц, крупных приводящих мышц бедер и ягодичных мышц. Полученные данные помогают оценить степень тяжести мышечных нарушений, а при назначении терапии могут быть использованы в оценке ее эффективности.

Накопление гликогена в мышцах было исследовано при спектроскопии ядерного магнитного резонан-

са *C13* [16], которая также дала обнадеживающие результаты в оценке динамики состояния пациентов на фоне терапии.

Как и при других болезнях накопления гликогена, использование рекомбинантного ферментативного аналога, меченного F18 в PetScan, позволяет изучать кинетику распределения лекарственных препаратов [17]. Две последние методики не включены в стандарт диагностики и являются экспериментальными.

Биопсия мышц

Исследование мышечного биоптата при болезни Помпе долгое время считалось основным методом диагностики. Биопсия обнаруживает вакуольную миопатию лизосомальной природы при определении активности кислой фосфатазы при гистоферментативном исследовании, а также накопление гликогена, подтверждаемое положительной PAS-реакцией (рис. 3).

При электронной микроскопии в вакуолях выявляются плотные тельца, цитоплазматические осколки

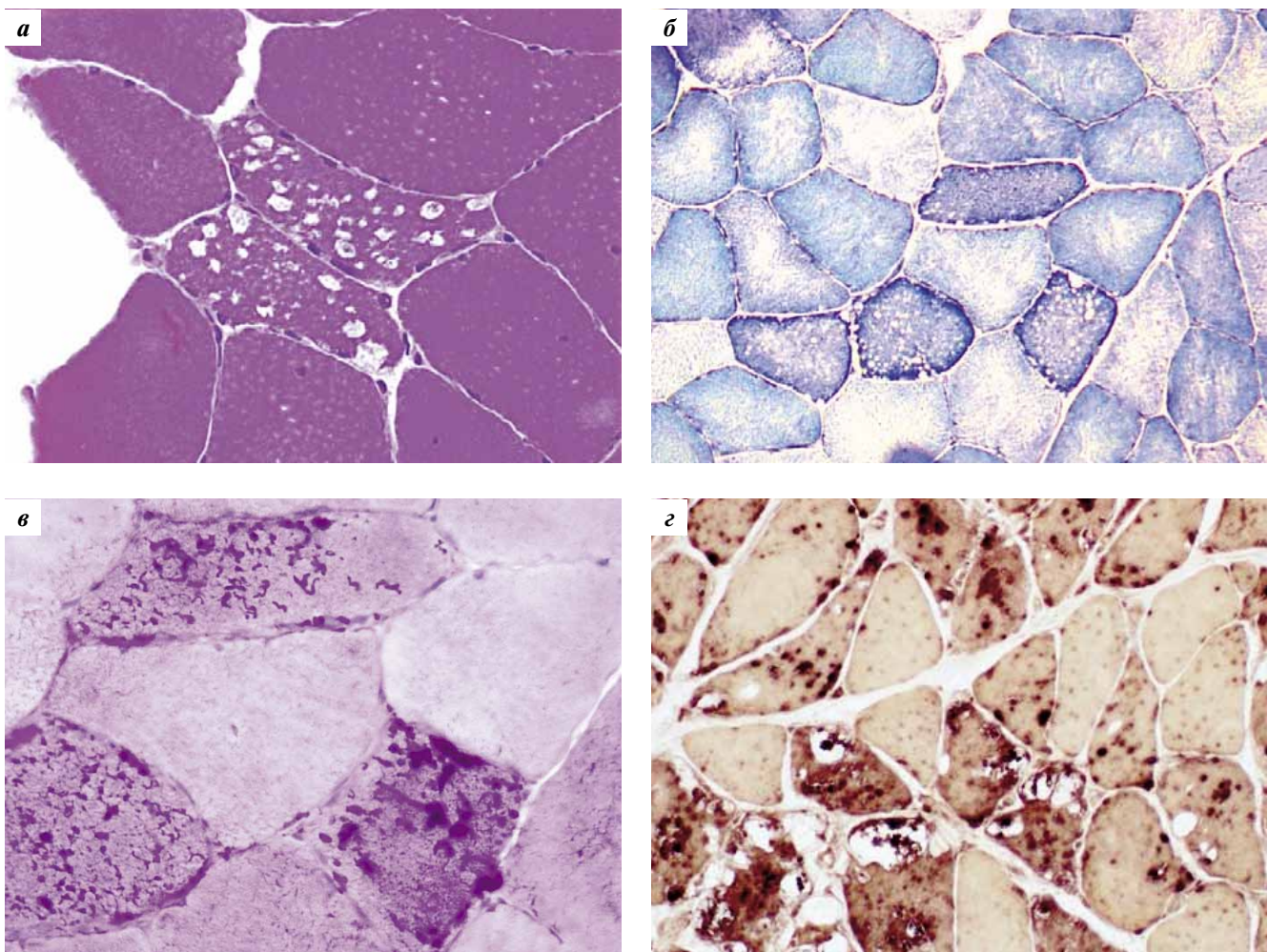


Рис. 3. Патоморфологические изменения в биоптате мышцы при болезни Помпе: а — вакуолизация мышечных волокон, окраска гематоксилином и эозином; б — преобладание вакуолей в волокнах I-го типа при гистохимическом типировании по NADH; в — накопление гликогена в вакуолях при PAS-реакции; г — вакуоли, увеличенные в размерах, подтверждающие ферментативную активность кислой фосфатазы. Обращает на себя внимание локальность повреждения, на представленных срезах изменения видны в нескольких волокнах

и мультиламеллярные структуры. Также обнаруживаются скопления аутофагированного материала типа липофуцина, пролиферация аппарата Гольджи или аномальная экспрессия кавеолина [18]. Гистологические изменения в пораженных мышцах не всегда соответствуют тяжести заболевания. В связи с особой чувствительностью некоторых мышц к дефициту GAA, последние могут быть существенно уменьшены в объеме или даже полностью атрофированы.

Достаточно частые случаи ложноотрицательных результатов понизили диагностический рейтинг гистологического исследования, но при этом оно сохраняет свою актуальность в рамках дифференциального диагноза.

Биохимическое исследование активности GAA при болезни Помпе

В основе биохимической диагностики болезни Помпе лежит исследование активности фермента GAA при помощи естественных или синтетических субстратов в кислой среде [1]. Сегодня для проведения реакции практически не используются культура фибробластов кожи, гомогенат мышечного биоптата и очищенные лейкоциты. Взаимодействие белка GAA с другими ферментами (например, мальтазой глюкоамилазой — MGA), присутствующих в нейтрофилах, может стать причиной ложноотрицательных результатов. Поэтому для диагностики берут очищенные лимфоциты, а в исследуемую среду добавляют ингибиторы MGA (акарбозу) [19]. Результаты подлежат обязательному сравнению с одновременно полученными данными контрольной группы. При соблюдении обязательных методологических условий ферментативная активность GAA у ребенка, страдающего болезнью Помпе, должна быть ниже 1%. Как правило, степень снижения активности GAA менее выражена у подростков и взрослых, страдающих болезнью Помпе. Следует отметить, что корреляции между ферментативной активностью и выраженностью симптомов не обнаружено.

В последнее время преимущественно используется флуорометрический метод, который позволяет с высокой достоверностью неинвазивно оценивать биохимическую активность GAA [20, 21]. Анализу подлежит проба крови, нанесенная на промокательную бумагу в виде капли диаметром 3 мм (так называемый метод сухого кровяного пятна, от англ. dot blood sample, DBS) с последующим флуорометрическим анализом. Преимущество DBS состоит в том, что образцы не требуют специальных условий при транспортировке (их можно переслать по почте) и хранении (могут храниться при комнатной температуре без изменения активности анализируемого фермента). Одно из условий при оценке результатов — обязательное учитывание границ референтных значений для сопоставления данных, полученных из разных лабораторий. Результаты, полученные при флуометрии DBS, выражаются

в единицах пмоль/ч. Обязательным является подтверждение данных при исследовании очищенных лимфоцитов.

Поиск генетических мутаций

Для развития фенотипических изменений необходимо, чтобы обе аллели GAA были носителями патогенной мутации. Патогенность большинства описанных мутаций установлена на клеточных моделях и обусловлена аномалией сращивания или нарушением биосинтеза белков вследствие нестабильности РНК мессенджеров (РНКм). Современные методы молекулярной биологии позволяют предсказать степень тяжести болезни, которая коррелирует с остаточным уровнем активности фермента [22]. Например, часто наблюдаемые в голландской популяции мутации p.G176Aх45 и делеция в экзоне 18 (p.G828-A882-del, c.282-246del) соответствуют тяжелому течению болезни. Клиническую гетерогенность заболевания могут определять и другие факторы, что иллюстрирует существование пациентоносителей мутации с.-32-13T>G/null (null для любой мутации GAA ведет к полной утрате ферментативной активности), носителем которой являются от 42 до 68 % больных БППД. Некоторые мутации обнаружены лишь у пациентов с БПРД, другие — исключительно при БППД [23]. Помимо причинного гена на течение и клиническую картину болезни Помпе могут влиять и другие генетические факторы. Например, известно, что генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) влияет на свойства мышечной ткани. С учетом различий в клинических проявлениях со стороны скелетных мышц при БПРД и БППД было показано, что DD-генотип АПФ ассоциируется с ранним началом болезни ($p = 0,041$), высокими цифрами КФК ($p = 0,024$), наличием мышечных болей ($p = 0,014$), более тяжелым и быстро прогрессирующим течением болезни ($p = 0,037$) [24]. Ряд авторов подчеркивает селективность поражаемых органов: часто встречаемая мутация с.-32-13T>G ассоциирована с кардиопатией [25]. Сегодня идентифицировано более 150 мутаций гена GAA (регистр CCHMC-Human mutation Database, Pagon et al., www.ncbi.nlm.nih.gov/). Описано следующее этническое распределение: мутации с552del-p.G309g, p.M539T-p.G219R, p.G828-N882del и p.E176-fsX4 обнаружены в европейской популяции; мутация p.D64E характерна для азиатской популяции, а мутация p.R854X преимущественно встречается у африканских народностей (Database Erasmus University, www.pompecenter.nl).

Терапевтические возможности

Еще совсем недавно терапия болезни Помпе ограничивалась симптоматическим лечением и профилактикой осложнений. В ряде стран опубликованы пересмотренные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Помпе: в США — ACMG Practice Guidelines [9] и рекомендации AANEM (Американская Ассоциация

ция по нервно-мышечным болезням и электродиагностической медицине) [26], в Бразилии — Бразильский Консенсус [27], а также в Италии [10] и Бельгии (*National Guidelines*, 2011).

Согласно международному консенсусу авторы перечисленных выше рекомендаций ставили перед собой задачу установления критериев диагностики болезни Помпе, с учетом кардиологических, легочных симптомов, скелетно-мышечных проявлений, особенностей питания, а также комплекса исследований, необходимых для проведения ЗЭТ. Обязательным также является включение каждого выявленного случая в международный регистр Помпе (www.pomperegistry.com), с регулярным отчетом о состоянии пациента, получившего лечение.

С развитием ЗЭТ изменился взгляд на использование в реабилитации пациентов с болезнью Помпе кинезиологических методик, повышающих фармакологическую диффузию препарата в мышце и уменьшающих моторный дефицит. Комбинация диетотерапии, физической нагрузки и ЗЭТ показала свою эффективность в ходе продолжительных исследований [28]. Для профилактики хрупкости костей в результате деминерализации детям необходимо дополнительное назначение кальция. В свете современных представлений о механизмах заболевания сегодня основной упор делается на возможности патогенетической фармакотерапии.

Патофизиологические основы заместительной энзимотерапии

Как только сложилась научная концепция болезни накопления, факт отложения гликогена при болезни Помпе как причина нарушения нормальной жизнедеятельности клеток разных тканей и мышечных волокон в частности ни у кого не вызывает сомнения. Как указывалось ранее, при БППД мышечные симптомы являются ведущими, что проявляется слабостью и атрофией мышц. С морфологической точки зрения, как только уровень активности α -глюкозидазы (в зависимости от вида ткани) падает ниже критического, отложения гликогена становятся агрессивными для структур клетки. На экспериментальной модели летучей мышцы *GAA-KO* была прослежена последовательность патологических изменений в мышечной ткани по мере прогрессирования болезни [29, 30]. Выявленные изменения также были подтверждены у человека с использованием флуоресцентной конфокальной микроскопии, позволяющей дифференцировать лизосомы и аутофагосомы при обработке материала антителами анти-LAMP2 и анти-LC3. Так, на начальной стадии появляются небольшие лизосомальные вакуоли, нагруженные гликогеном, которые располагаются в разных отделах мышечного волокна. По мере прогрессирования заболевания лизосомы становятся все более объемными, появляются аутофагосомы, что

приводит к структурной реорганизации клетки. Долгое время считалось, что разрыв лизосом, переполненных гликогеном, служит основной причиной патологических изменений мышечных волокон при болезни Помпе. Сегодня активно обсуждается участие в патогенезе болезни аутофагии. Аутофагия — процесс деградации долго живущих белков и поврежденных органелл клетки. Различают 3 основных типа аутофагии — микроаутофагию, макроаутофагию и шаперонзависимую аутофагию. В свете рассматриваемых процессов основное значение имеют первые 2 типа аутофагии, причем при болезни Помпе даже в большей степени макроаутофагия. При микроаутофагии, являющейся нормальным физиологическим процессом, лизосома избирательно захватывает макромолекулы и обломки клеточных мембран, происходит их переваривание. Этот процесс особенно актуален при нехватке в клетке энергии или строительного материала (например, при голодании).

При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий отдельные органоиды) окружается мембранным компартментом, напоминающим цистерну эндоплазматической сети; в последующем это образование отделяется от остальной цитоплазмы 2 мембранами. Описанные 2 мембранных образования, содержащие удаляемые органеллы и цитоплазму, получили название аутофагосомы. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом перерабатываются. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что при БППД основную роль в патогенезе играет не столько накопление гликогена в лизосомах с последующим их разрушением, сколько существенное нарушение процесса аутофагоцитоза [31]. На экспериментальных моделях показана большая вовлеченность мышечных волокон 2-го типа (быстрые волокна). Данная избирательность менее очевидна у человека. Видоизменение аутофагосом и прогрессирование аутофагоцитоза усугубляет мышечную атрофию. Считается, что уменьшение мышечного объема и атрофия вследствие вышеописанной деструкции мышечных волокон вносят существенный вклад в снижение функциональных и двигательных возможностей (до 60%). Как только ферментативный дефицит становится абсолютным, все клетки и ткани оказываются вовлеченными в процесс избыточного накопления гликогена. Данная модель является краеугольной для понимания границ регенераторных возможностей по мере прогрессирования болезни [32]. Но как определить для конкретного пациента стадию заболевания на клеточном уровне, и что мы знаем о регенераторном потенциале мышцы на развернутых стадиях болезни?

Показано, что аутофагоцитоз, играющий значительную роль при поздних формах болезни Помпе, практически не встречается при неонатальных формах [33].

Более того, оказалось, что у детей аутофагоцитоз проявляется через 6 мес от начала ЗЭТ. Встает вопрос о роли ЗЭТ в запуске аутофагоцитоза при активном снижении содержания в тканях гликогена. Должны ли мы развивать теорию о том, что неонатальные и формы «после года» имеют разные патогенетические механизмы? Сегодня нет данных, подтверждающих данное предположение, но при этом нельзя исключить того, что при БПРД восстановление обмена гликогена с помощью ЗЭТ включает транзитный механизм аутофагоцитоза.

На молекулярном уровне нарушение функционального состояния клетки отражается многочисленными структурными изменениями. Присутствие мультивезикулярных телец в культурах фибробластов пациентов с болезнью Помпе свидетельствует о разрушении в аппарате Гольджи. Данные изменения ассоциированы с модификациями в распределении рецепторов CI-MPR [34], соседствующего с маркером LC3 аутофагосом. Это указывает на организационные перестройки транспортной системы аппарата Гольджи и распределения лизосом, перегруженных гликогеном. Последнее необходимо учитывать при ЗЭТ, так как эффективность вводимого фермента определяется способностью рецептора интегрировать его в лизосомы. Что следует ожидать от ЗЭТ в случае, если рецепторы отсутствуют?

В ходе изучения патогенеза болезни Помпе и, следовательно, понимания тактики терапии, встает целый ряд вопросов. Первостепенным является вопрос о том, насколько болезнь Помпе однородное заболевание. Не менее важны и другие вопросы: к каким метаболическим последствиям приводит аутофагоцитоз; насколько обратимы патологические процессы при прогрессирующем аутофагоцитозе; имеются ли и насколько эффективны регенераторные возможности мышечных волокон в случае ЗЭТ; существуют ли иные терапевтические подходы, основанные на регуляции внутриклеточного транспорта и устранения аномалий, сопряженных с процессом аутофагоцитоза? Независимо от важности перечисленных проблем для понимания патогенеза болезни Помпе клиницист должен твердо знать, что залогом успеха лечения служат ранние диагностика и начало ЗЭТ (до того, как разовьются структурные клеточные нарушения).

Терапевтические возможности при болезни Помпе

Сегодня ЗЭТ рекомбинантным ферментом GAA (rhGAA) является единственным доступным способом лечения, одобренным международными медицинскими сообществами США (FDA, 2006) и Европы (EMA, 2006). Продвижению ЗЭТ способствовала демонстрация адсорбции «лечебного гликопротеина» рецепторами клеточной мембраны, ответственными за эндоцитоз. Фермент, добавленный в культуру фибробластов пациентов, способствует очищению клеток от накопленного гликогена. Принцип ЗЭТ состоит в замещении

in situ недостающего фермента гликопротеином, созданным при помощи генной инженерии. Введенный внутривенно заместительный гликопротеин соединяется с рецептором CI-MPR, который обеспечивает его внедрение в лизосому. Для получения фермента было предложено 2 способа: 1-й — синтез рекомбинантного GAA фермента начинается после включения дополнительного гена человека, ответственного за выработку кислой α -глюкозидазы (GAA) в клетки яичников китайского хомячка (CHO) [35]; 2-й — путем экспрессии ферментативной активности α -глюкозидазы в молоке трансгенных кроликов (tgGAA) с последующим выделением из него и очисткой rhGAA [36]. Тестируемые на моделях животных полученные ферменты показали одинаковую проникающую способность, в адекватных дозах уменьшая избыток гликогена в лизосомах сердца, скелетной и гладкой мускулатуры, а также в печени. При использовании фермента для лечения модельных мышей было показано, что в зависимости от вводимой дозы эффект деградации гликогена был разным для мышцы сердца, печени и скелетных мышц [37]. При введении GAA-/- модельным мышам rhGAA по 20 мг/кг/нед в течение 5 мес показано, что скелетная мышца усваивает значительно меньше фермента по сравнению с сердцем и печенью. Содержание гликогена падало меньше чем на 50% или не менялось вовсе. Увеличение дозы до 100 мг/кг/нед приводит к клиренсу гликогена из скелетных мышц приблизительно на 75%, а в тканях сердца гликоген практически не определяется. Учитывая, что на далеко зашедших стадиях болезни практически отсутствуют внутриклеточные системы прелизосомального транспорта и транспорта в аппарате Гольджи (рис. 4) обсуждается вопрос о биодоступности рецепторов CI-MPR, определяющих проникновение rhGAA в лизосому.

При использовании у человека более эффективным оказался фермент, полученный при синтезе яичниками хомячков [38] и именно этот рекомбинантный фермент (α -глюкозидаза) был рекомендован для клинического использования. В конечном итоге данные исследований на животных позволили определить оптимальную дозировку препарата для человека — 20 мг/кг внутривенно, 1 раз в 2 нед.

Эффективность ЗЭТ при БПРД уже известна несколько лет. Результаты лечения ЗЭТ при БПРД стали доступны начиная с 2010 г. Показан драматичный эффект у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [39]. В большинстве случаев в течение нескольких недель наблюдается нормализация работы желудочков сердца и уменьшение их объема по данным эхографии. Выживаемость — главный показатель эффективности лечения пациентов. При естественном течении БПРД смерть обычно наступает в течение года, в то время как при назначении ЗЭТ все пациенты за тот же срок наблюдения остались живы [40]. Большинство юных пациентов в результате лечения отметили улучшение

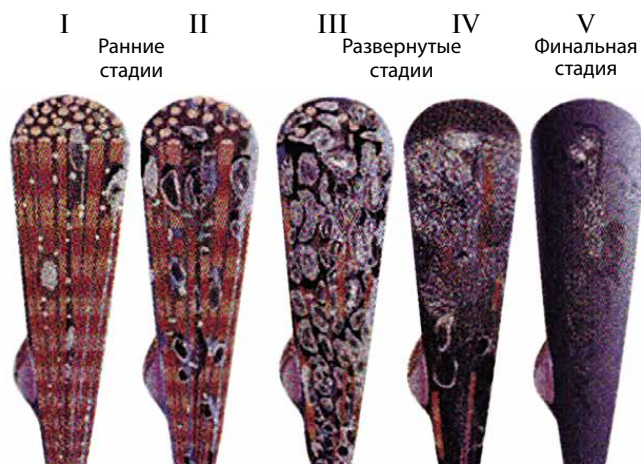


Рис. 4. Процесс изменения размеров лизосом с последующим разрушением клеточных структур мышечного волокна по мере прогрессирования болезни Помпе (схема по Raben и соавт., 2007). На ранних (I и II) стадиях выделяются вакуоли с гликогеном, затем увеличенные в объеме лизосомы компримируют сократительные структуры. На развернутой (III и IV) стадии болезни нарушается нормальная архитектура клетки, нарушаются сократительные структуры и система внутриклеточного транспорта вследствие появления аутофагосом и развития аутофагоцитоза. На финальной (V) стадии исчезают все клеточные структуры, не оставляя шансов для процесса регенерации клетки

моторных функций, не требовали вентиляционной поддержки и смогли освоить навыки сидения, стояния, а также ходьбы. Все исследователи единодушны в том, что чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность [1]. Однако далеко не все дети одинаково откликаются на ЗЭТ. В ряде случаев описаны нарушения речи и снижение слуха. Выявлены пациенты устойчивые к терапии, что может быть связано с появлением антител против рекомбинантного фермента (статус резистентности за счет перекрестной иммунологической реакции) [41]. При неонатальных формах возможно повреждение ЦНС, связанное с тем, что независимо от продления жизни при ЗЭТ вводимый фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Клинические исследования α -глюкозидазы при поздней форме болезни Помпе

Целесообразность использования ЗЭТ при БППД очевидна, но оценка ее эффективности еще требует дополнительных исследований. Доступны данные клинических исследований по лечению БППД с использованием разных доз ЗЭТ (α -глюкозидазы), проводившихся с 2010 г.

Исследование LOTS

Основные результаты получены в ходе международного клинического мультицентрового плацебо-контролируемого исследования LOTS, проведенного в США и Европе, продолжавшегося 78 нед. В исследовании участвовали 90 пациентов в возрасте старше 8 лет, не утративших навыков самостоятельного пере-

движения (ходьба на расстояние не менее 40 м в течение 6 мин), показатели ФЖЕЛ у которых в положении сидя составляли от 30 до 80 % от нормы и снижались на 10 % и более в положении лежа [42].

Основными параметрами оценки эффекта ЗЭТ были: тест ходьбы на 40 м в течение 6 мин (6MWT) и ФЖЕЛ в положении сидя. Дополнительные критерии включали оценку силы скелетных мышц, двигательных функций при ходьбе по лестнице Уолтона; исследование биохимических параметров (уровень КФК и уровень антител против rhGAA), оценку качества жизни. Результаты показали статистически достоверное улучшение основных параметров. Следует отметить, что улучшение теста 6MWT отмечено в первые 26 нед терапии, причем в последующие 52 нед анализируемые показатели удерживались на достигнутом уровне.

В группе плацебо и группе пациентов, получавших лечение, побочные эффекты наблюдались примерно с одинаковой частотой и были в основном связаны с процедурой перфузии (23 % в группе плацебо против 20 % получавших лечение). В обеих группах у 5–8 % пациентов также отмечались головные боли, местные катаральные реакции со стороны носовой полости и глотки. В отдельных случаях наблюдались крапивница, покраснение лица, гипергидроз, ощущение «стеснения в груди», рвота, повышение или снижение артериального давления. У 3 (5 %) пациентов на фоне терапии развилась тяжелая анафилактическая реакция. Один пациент, с ранее выявленной артерио-базиллярной аневризмой, получавший лечение, умер вследствие нарушения мозгового кровообращения.

До лечения ни у одного пациента не было выявлено специфических антител против фермента (IgG anti-GAA). На фоне лечения во всех случаях обнаруживались антитела. Время развития сероконверсии в среднем составляло 4 нед, время достижения максимального индивидуального уровня титра антител в среднем было 12 нед; средний уровень повышения титра антител составил 1:6400 при разбросе от 1:200 до 1:819 200. Не выявлено связи между титром антител и двигательными возможностями по тесту 6MWT или показателями ФЖЕЛ.

Открытые обсервационные исследования

Остальные результаты по оценке эффективности ЗЭТ получены в ходе открытых обсервационных исследований. У 44 пациентов, страдающих БППД разной степени тяжести, наблюдавшихся в течение 12 мес, отмечено значительное улучшение по тесту Говерса, уровню КФК и тесту 6MWT [43]. Другие показатели, использованные также в исследовании LOTS, не изменялись. В наблюдении 36 пациентов на фоне терапии в течение 3 лет отмечено значительное улучшение двигательных возможностей по тесту 6MWT и показателям ФЖЕЛ в первые 12 мес, стабилизация показателей

к 24-му месяцу и ухудшение показателей к 36-му месяцу наблюдения [44]. Переносимость лечения была хорошей, отмечались незначительные неспецифические транзиторные побочные эффекты. Титр антител варьировал от 1/1600 до 1/12 800, и только у 2 пациентов он оказался чрезмерно повышенным — 1/204 800 и 1/809 200. Два пациента выбыли из исследования — 1-й в связи с отсутствием эффекта, 2-й — в связи с чрезмерным повышением титра антител.

В другом исследовании длительностью 36 мес под наблюдением находились 24 пациента (7 подростков и 17 взрослых), у которых получены схожие результаты тестов 6MWT и лестницы Уолтона, а также отмечена стабилизация дыхательных показателей, подтвердившая данные предыдущих исследований [45].

В продолжавшемся 3 года открытом исследовании 5 пациентов в возрасте от 5,9 до 15,2 года с преимущественным вовлечением скелетных мышц выявлены стабилизация дыхательной функции, увеличение мышечной силы при отсутствии побочных реакций, связанных с перфузией [46]. Только у 2 пациентов титр антител IgG против рекомбинантного фермента был выше 1/6000, а в остальных случаях не превышал 1/1000.

Также проводился корреляционный анализ снижения силы мышц с показателями функционального состояния и выраженностью жировой инфильтрации мышц по данным МРТ до и после лечения. Наблюдение за 11 пациентами с БППД в возрасте 11,2–54,2 года продолжалось 2 года и подтвердило улучшение показателей 6MWT (на 11 % в первые 6 мес и на 8% в последующие месяцы наблюдения) [47]. Выявлена положительная корреляция между силой и объемом мышц для передних мышц бедра и голени. Против ожидания объем жировой ткани в тестируемых мышцах в целом увеличился за время наблюдения, несмотря на прирост силы.

Международный регистр болезни Помпе

По данным Международного регистра болезни Помпе в 2004–2009 гг. в регистр были внесены 742 пациента, причем 520 (70 %) из них имели БППД; ЗЭТ была назначена 578 (78 %) больных [48]. В представленной базе данных нет сведений об эффективности и переносимости лечения, а также течении болезни.

Новые терапевтические разработки

Приведенные выше результаты подтверждают эффективность α -глюкозидазы у больных с БППД в виде улучшения двигательной и дыхательной функций. Полученных результатов недостаточно для окончательного суждения о том, насколько ЗЭТ останавливает прогрессирование болезни или дает лишь временное улучшение состояния.

Следует помнить, что при ЗЭТ в единичных случаях может развиваться такая тяжелая побочная реакция, как анафилактический шок.

Пациентам, не имеющим клинических проявлений, но которым при скрининге был поставлен диагноз болезни Помпе в рамках семейного случая, не рекомендуется проведение ЗЭТ. Таким пациентам следует регулярно оценивать ФЖЕЛ в положении сидя и лежа. При первых симптомах и своевременной диагностике болезни Помпе рекомендуется начинать ЗЭТ как можно скорее. Лечение необходимо проводить под наблюдением врача. Основной задачей ЗЭТ является сохранение функциональных возможностей пациента и профилактика повреждений основных механизмов метаболизма клетки.

Нерешенным остается вопрос в отношении пациентов с грубыми двигательными и тяжелыми дыхательными нарушениями. Сегодня доступны результаты только 1 открытого исследования, выявившего тенденцию к улучшению/стабилизации состояния у 5 инвалидизированных пациентов, передвигающихся в коляске и имеющих тяжелые дыхательные нарушения, наблюдавшихся в течение года [49]. Несмотря на то, что это исследование не позволяет дать однозначных рекомендаций, необходимо информировать пациента о существующих терапевтических подходах и предложить ему проведение пробного лечения в течение года с регулярной коррекцией терапии и контролем состояния (оценкой дыхательной функции и двигательных возможностей). Лечение следует продолжить только после объективного подтверждения улучшения состояния или по крайней мере его стабилизации.

ЗЭТ — относительно новый метод лечения болезни Помпе. В связи с этим вопрос о длительности лечения стоит сегодня перед каждым пациентом, получающим терапию. Не последнюю роль в решении этого вопроса играет соотношение стоимость/эффективность ЗЭТ при БППД.

Для своевременного предотвращения возможной анафилактической реакции ЗЭТ следует проводить с соблюдением максимальных мер предосторожности. Начальная скорость введения — 1 мг/кг/ч, с последующим увеличением на 2 мг/кг/ч каждые 30 мин, до максимально допустимой скорости введения 7 мг/кг/ч. Во Франции перед лечением обязательным считается внесение пациента в регистр с последующим предоставлением каждые 6 мес данных о его состоянии.

Возможны ли альтернативные подходы в лечении болезни Помпе?

Повышение дозы заместительного фермента способствует увеличению силы скелетных мышц?

Вопрос о том, насколько эффективны повышенные дозы α -глюкозидазы относительно общепринятых в лечении пациентов с разными формами и на разных стадиях болезни Помпе с целью увеличения силы скелетных мышц, сегодня остается открытым. Показано, что у пациентов с инфантильными формами введение

10 мг/кг/нед α -глюкозидазы достаточно эффективно уменьшает депо гликогена, особенно в мышечных волокнах 1-го типа. Максимально раннее назначение препарата в указанной дозе способствует предотвращению клеточной деструкции при дефиците фермента GAA. Однако сегодня в педиатрической практике чаще используют дозу 20 мг/кг/нед, несмотря на то, что нет сравнительных данных по использованию разных доз ни при БПРД, ни при поздних формах. Для выработки общих рекомендаций необходимы дополнительные исследования с разными дозами α -глюкозидазы.

Насколько важно раннее назначение лечения с момента выявления первых симптомов?

Мнение о том, что при наличии симптомов терапию следует начинать как можно раньше, высказывается во всех публикациях. В связи с этим необходимо разработать четкий и простой алгоритм ранней диагностики болезни Помпе. Особого внимания требует разработка критериев диагностики и лечения медленно прогрессирующих форм БППД. Для этого необходимо проведение долгосрочных сравнительных исследований с оценкой естественного течения болезни, особенно с учетом ее фенотипической гетерогенности.

Использовать ли дополнительные методы, облегчающие проникновение rhGAA в лизосомы?

Для облегчения проникновения rhGAA в лизосомы клетки исследуется возможность использования молекул белков-шаперонов [50]. Положительно влияя на внутриклеточный транспорт, шапероны способствуют восстановлению эффективности ферментативной активности, что подтвердилось при обнаружении их синергического эффекта с ЗЭТ *in vitro* и *in vivo* при комбинированном использовании с ЗЭТ [51]. Клиническое исследование II фазы было начато, но, к сожалению, прекращено через несколько месяцев.

Среди прочих подходов лечения лизосомальных болезней накопления и болезни Помпе в частности заслуживает упоминания разрабатываемая пероральная терапия, направленная на уменьшение объема патологического субстрата и получившая название субстратредукционной терапии (от англ. substrate-reduction therapy, SRT). В основе SRT лежит снижение синтеза патологического субстрата, с восстановлением баланса синтез/деградация [52]. Сегодня SRT уже используется при болезни Гоше 1-го типа.

Пересматривать ли методику создания рекомбинантного фермента?

Работы по синтезу новых форм ферментов для лечения болезни Помпе активно продолжаются. Сегодня апробируются новые молекулы для использования в клинической практике.

Является ли ЗЭТ единственным методом лечения?

В последнее время активно ведутся доклинические исследования разных векторов — средств доставки трансгенов в клетку [53, 54]. Векторы типа AAV и лентивируса продемонстрировали хорошую способность восстанавливать активность фермента. Параллельно с этим на модельных летучих мышках *GAA-KO* показана еще большая эффективность вектора AAV1 в восстановлении нарушенной дыхательной функции, причем даже на далеко зашедших стадиях болезни. Клинические исследования данного вектора находятся в стадии планирования. Следует помнить, что целью любой генной терапии является восстановление функции белка, в то время как коррекция уже имеющихся последствий метаболических нарушений в мышечной ткани представляется еще более сложной задачей, также, как и объективизация достигнутого улучшения.

Заключение

Многолетний опыт работы с пациентами с болезнью Помпе позволяет сделать вывод: независимо от фенотипической гетерогенности заболевание имеет единый генез. На основании клинического статуса различают: неонатальную форму, или БПРД — болезнь Помпе с ранним дебютом, и позднюю форму или БППД — болезнь Помпе с поздним дебютом. Данные формы различаются полиорганностью поражения, включая скелетные мышцы, более тяжелым течением при БПРД и преимущественным поражением мышц и медленно прогрессирующим течением при БППД. Ключевым методом диагностики болезни Помпе является определение активности фермента GAA по методике DBS. Генетическое исследование не является обязательным для диагностики, но необходимо для выявления носителя и медико-генетического консультирования (рис. 5). Полученные в последнее время данные о патофизиологических механизмах заболевания подтверждают, что накопление гликогена в лизосомах вследствие биаллельной мутации в гене *GAA* приводит к целому каскаду событий: увеличению в объеме («раздуванию») и разрыву лизосом, дезорганизации внутриклеточного транспорта и межмембранных взаимодействий. Запускается процесс аутофагоцитоза, происходит перенасыщение клетки убихининовыми белками и в конечном итоге клетка погибает.

Форма БППД проявляется преимущественно симптомами со стороны скелетной мускулатуры, но при этом не следует забывать о накоплении гликогена и в других тканях, например в сердечной мышце, что также вносит вклад в фенотип болезни. Клиницисты должны помнить о возможном существовании иных, еще не описанных фенотипов. Так, поражение ЦНС не характерно для БППД. При этом в мышечной модели *GAA-KO* болезни Помпе избыточное накопление гликогена обнаруживается и в нейронах ЦНС (мозжечке, спинном мозге



Рис. 5. Алгоритм скрининга болезни Помпе

и чувствительных ганглиях) [55]. У человека схожие изменения обнаружены в шейном утолщении спинного мозга, что может оказывать влияние на дыхательные функции и определять новые, еще не описанные формы заболевания. Повышение выживаемости при инфантильных формах на фоне ЗЭТ способствует детальному изучению поведенческих и двигательных функциональных нарушений в рамках данной патологии.

Благодаря внедрению в клиническую практику ЗЭТ, эффективность которой сегодня очевидна, особенно при инфантильных формах, качество жизни пациентов с болезнью Помпе значительно улучшилось. Остаются проблемы с объективизацией эффективности ЗЭТ, особенно при медленном прогрессировании болезни. Сложившаяся ситуация требует общей переоценки возможностей терапии нервно-мышечных болезней. Следует конкретно определять задачи лечения. Вопрос о том, должны ли мы удовлетворяться только стабили-

зацией состояния при ЗЭТ или вправе ожидать улучшения состояния, остается открытым. В свете современных представлений о патогенезе болезни Помпе очевидно, что лишь раннее лечение при условии сохранности клеточных структур, может гарантировать пациентам сохранность удовлетворительного (или даже нормального) функционального состояния. Любые положительные результаты требуют подтверждения в плацебоконтролируемых исследованиях. Все вышесказанное относится ко всем первично-мышечным болезням, для которых ведутся поиски лечения. Насколько возможно восстановление сократительных свойств мышцы при генетических нарушениях метаболизма и насколько целесообразно разрабатывать патогенетическую терапию и лечение, направленное на активацию регенераторных возможностей (например, с использованием клеточной терапии), — все эти вопросы являются предметом дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van der Ploeg A.T., Reuser A. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342–53.
2. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J. et al. Characterization of the

human lysosomal alpha-glucosidase gene. *Biochem J* 1990;272(2):493–7.
3. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic

pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006;59:700–8.

4. Hobson-Webb L.D., Kishnani P.S. How common is misdiagnosis in late-onset

- Pompe disease? *Muscle Nerve* 2012; 45(2):301–2.
5. Güngör D., de Vries J.M., Hop W.C. et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Diseases* 2011;6:34–42.
 6. Marsden D., Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010;56(7):1071–9.
 7. Desnuelle C., Salvati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Curr Opin Neurol* 2011;4(5):443–8.
 8. Laforêt P., Nicolino M., Eymard P.B. et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000;55(8):1122–8.
 9. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267–88.
 10. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71(23 Suppl 2):4–11.
 11. Hagemans M.L., Winkel L.P., van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128(Pt 3):671–7.
 12. Sacconi S., Bocquet J.D., Chanalet S. et al. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010;257(10):1730–3.
 13. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A., et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252(8):875–84.
 14. Van Capelle C.I., Goedegebure A., Homans N.C. et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(5):597–602.
 15. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011;21(11):791–9.
 16. Wary C., Laforêt P., Eymard B. et al. Evaluation of muscle glycogen content by ¹³C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):545–53.
 17. Phenix C.P., Colobong K. et al. Imaging of enzyme replacement therapy using PET. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(24):10842–7.
 18. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E. et al. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70(8):617–26.
 19. Winchester B., Bali D., Bodamer O.A. et al. Pompe Disease Diagnostic Working Group Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metabolism* 2008;93:275–81.
 20. Chamoles N., Ghavami A., Pinto B.M. et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004;50(10):1785–96.
 21. Lukacs Z., Nieves Cobos P., Mengel E. et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(1):43–50.
 22. Hermans M.M., van Leenen D., Kroos M.A. et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2004; 23(1):47–56.
 23. Kroos M.A., Pomponio R.J., Hagemans M.L. et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology* 2007; 68(2):110–5.
 24. De Filippo P., Ravaglia S., Bembi B. et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease. *Genet Med.* 2010;12(4):206–11.
 25. Van der Beck N.A., Soliman O.I., van Capelle C.I., et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci* 2008;275(1–2):46–50.
 26. Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45(3):319–33.
 27. Llerena J.C., Horovitz D.M., Marie S.K. et al. Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 2009;155(4 Suppl):47–56.
 28. Slonim A.E., Bulone L., Goldberg T. et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007;35(1):70–7.
 29. Raben N., Takikita S., Pittis M.G. et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. *Autophagy* 2007;3:546–52.
 30. Raben N., Hill V., Shea L. et al. Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet* 2008;15;17(24):3897–908.
 31. Shea L., Raben N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(Suppl 1): 42–7.
 32. Hesselink R.P., Schaart G., Wagenmakers A.J. et al. Age-related morphological changes in skeletal muscle cells of acid alpha-glucosidase knockout mice. *Muscle Nerve* 2006;33:505–13.
 33. Raben N., Ralston E., Chien Y.H. et al. Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Mol Gen Metab* 2010;101:324–31.
 34. Cardone M., Porto C., Tarallo A. et al. Abnormal mannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts. *Pathogenesis* 2008;11(1):6:6–22.
 35. Bijvoet A.G., van der Kamp E.H., Kroos M.A. et al. Generalized glycogen storage and cardiomegaly in a knockout mouse model of Pompe disease. *Hum Mol Genet* 1998;7(1):53–62.
 36. Van der Hout H., Reuser A.J., Vulto A.G. et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000;356:397–8.
 37. Raben N., Danon M., Gilbert A.L. et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2003;80(1–2):159–69.
 38. Mc Vie-Wylie A.J., Lee K.L., Qiu H. et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2008;94(4):448–55.
 39. Klinge L., Straub V., Neudorf U. et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005;15(1):24–31.
 40. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109.
 41. Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArme S.L. et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):26–33.
 42. Van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396–406.
 43. Strothotte S., Strigl-Pill N., Grunert B. et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010;257:91–7.
 44. Regnery C., Kornblum C., Hanisch F. et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012;31:141–9.
 45. Bembi B., Pisa F.E., Confalonieri M. et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):727–35.

46. Van Capelle C.I., van der Beek N.A., Hagemans M.L. et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord* 2010;20(12):775–82.
47. Ravaglia S., Pichiecchio A., Ponzio M. et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):737–45.
48. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Gen Metab* 2011;103:1–11.
49. Orlikowski D., Pellegrini N., Prigent H. et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2011; 7:477–82.
50. Porto C., Cardone M., Fontana F. et al. The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. *Mol Ther* 2009;17(6):964–71.
51. Panrenti G., Andria G. Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Curr Pharmaceut Biotechnol* 2011;12:902–15.
52. Platt F.M., Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2008;97(457):88–93.
53. Angelini C., Semplicini C. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(3):338–45.
54. Richard E., Douillard-Guilloux G., Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life* 2011;63(11):979–86.
55. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 2:71(23 Suppl 2):12–36.

Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена–Барре

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

Проведены ретроспективный анализ протоколов электромиографического (ЭМГ) обследования от острого периода (первые 2 нед от начала заболевания), а также оценка остаточной неврологической симптоматики у 50 пациентов, перенесших синдром Гийена–Барре от 3 мес до 15 лет назад. Параметры исследования *n. n. medianus, ulnaris, peroneus* и *tibialis* сопоставлялись с факторами неблагоприятного течения острого периода и восстановления. Установлено, что дистальные латентности моторных ответов (dM-ответов) и скорости распространения возбуждения по моторным волокнам прогностической значимостью не обладают. С использованием ROC-анализа выявлены пороговые значения снижения амплитуды dM-ответов для всех 4 нервов, достоверно связанные с развитием заболевания тяжелой степени, увеличением периодов плато > 2 нед и восстановлением до возможности ходьбы с опорой > 1 мес, недостаточным ответом на патогенетическую терапию, а также с сохранением выраженного резидуального двигательного дефицита в отдаленном периоде заболевания, требующего в отдельных случаях посторонней помощи. Показано, что ЭМГ является информативным методом исследования, позволяющим в ранние сроки прогнозировать течение острого периода и исход у пациентов с синдромом Гийена–Барре.

Ключевые слова: электромиография, синдром Гийена–Барре, прогноз, остаточные явления

Electrophysiological criteria for the prognosis of the Guillain-Barré syndrome

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, M.A. Piradov, D.V. Sergeev

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

The protocols for electromyography (EMG) examination from the acute period of the disease (within the first 2 weeks after its onset) were retrospectively analyzed and residual neurological symptoms were evaluated in 50 patients who had sustained the Guillain-Barré syndrome 3 months to 15 years before. The EMG results of *n. n. medianus, ulnaris, peroneus, and tibialis* examinations were compared with the factors of a poor acute period and recovery. The distal latencies of M-responses (dM-responses) and motor conduction velocities were found to be of no prognostic value. ROC analysis revealed the dM-response amplitude decrement thresholds that were significantly associated with the development of severe form of the disease, an increase in the periods of plateau > 2 weeks and recovery capability to walk with the support of more than for > 1 month, an insufficient effect to pathogenetic therapy, and preserved noticeable residual motor deficit in the late disease period requiring help from other people in some instances. EMG was shown to be an informative study that can predict the course of the acute period and outcome in patients with the Guillain-Barré syndrome.

Key words: electromyography, Guillain-Barré syndrome, prognosis, residual symptoms

Введение

Синдром Гийена–Барре (СГБ) — острая аутоиммунная полирадикулонейропатия, в рамках которой выделяют острую воспалительную демиелинизирующую форму (ОВДП), встречающуюся наиболее часто (до 80%) и аксональные формы — острую моторную (ОМАН) и моторно-сенсорную (ОМСАН) аксональные нейропатии, диагностируемые в 10–15% случаев. Другие формы (синдром Миллера Фишера, цервикофаринго-брахиальная, острая сенсорная, острая пандизавтономия, энцефалит Биккерстаффа) встречаются крайне редко (до 3%).

Клинические проявления СГБ: прогрессирующий симметричный вялый тетрапарез, отсутствие сухожильных рефлексов, нарушение поверхностных и глубоких видов чувствительности по полиневритическому типу, а также нейропатический болевой синдром.

Обычно заболевание характеризуется монофазным течением: период нарастания симптоматики (до 4 нед) сменяется периодом стабилизации состояния — плато (до 4 нед), после чего наблюдается постепенный регресс неврологического дефицита.

СГБ отличается благоприятным прогнозом. Большинство пациентов, как правило, полностью восстанавливаются и возвращаются к прежнему роду деятельности [1–4]. Однако у 10–20% пациентов течение болезни имеет затяжной характер с продолжительным периодом восстановления неврологического дефицита и/или эпизодом повторного ухудшения, резистентностью к патогенетической терапии [5–6].

СГБ поражает, как правило, лиц трудоспособного возраста, и вопросы раннего выявления факторов неблагоприятного прогноза течения и исхода заболевания социально и экономически значимы. Определение паци-

ентов, находящихся в группе риска неблагоприятного течения острого периода СГБ, направлено на своевременное проведение необходимых реанимационных мероприятий, выбор оптимального вида и объема патогенетической терапии, а также организацию раннего комплексного восстановительного лечения. Разработка критериев неблагоприятного прогноза СГБ необходима также с целью выделения группы пациентов для будущих исследований, направленных на поиск новых терапевтических подходов, снижающих риск затяжного течения болезни и, соответственно, положительно влияющих на исход заболевания и последующее качество жизни.

В настоящее время в мире активно изучается значимость клинических, иммунологических, биохимических и нейрофизиологических критериев прогноза при СГБ.

Большинство общепринятых клинических факторов прогноза, исключая форму заболевания, по данным разных авторов и собственного опыта, не всегда удовлетворяют поставленной задаче.

- Несмотря на то, что многие авторы сходятся во мнении о более тяжелом течении и недостаточной степени восстановления при СГБ у лиц старшего возраста, значение этого возрастного критерия варьирует в достаточно широких пределах — от 40 до 60 лет и более [3, 4, 7–10].

- Не вызывает сомнения ассоциация предшествующей диареи, вызванной *Campylobacter (C.) jejuni*, с развитием аксональных форм СГБ и неполным восстановлением двигательных функций [4, 10]. Однако диарея в преморбидном периоде СГБ может быть обусловлена и другими причинами (ротавирус, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, прием лекарственных препаратов, лактазная недостаточность и др.), в связи с чем без лабораторного подтверждения острого кампилобактериоза (наличие антител IgA к *C. jejuni*) снижается ее прогностическая достоверность.

- Тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента в остром периоде не всегда бывает связано с неблагоприятным прогнозом восстановления.

- Первоначальная положительная реакция на плазмаферез не во всех случаях свидетельствует о быстром последующем восстановлении.

Иммунологические и биохимические прогностические критерии при СГБ, такие как определение уровней антител к ганглиозидам периферических нервов, глиофибрилярного кислого белка в сыворотке крови, тау-протеина и нейрофиламента в цереброспинальной жидкости [11–15], в настоящее время доказывают свою ценность пока лишь в рамках исследовательских работ. Кроме того, некоторые из этих методик достаточно дорогостоящи.

Что касается нейрофизиологии, единственным признанным электромиографическим (ЭМГ) критерием неблагоприятного прогноза восстановления после СГБ является снижение амплитуды дистального М-ответа (дМ-ответа) ≤ 1 мВ, определяемое для *n. medianus* в ост-

ром периоде заболевания [16–18]. Однако известно, что срединный нерв достаточно часто подвержен компрессии в области запястного канала, что в отсутствие информации о значениях амплитуды до болезни может существенно влиять на анализируемый ЭМГ-параметр: возможен ложноположительный результат при СГБ. В связи с этим возникает необходимость подробного анализа прогностического значения амплитуд и других параметров ЭМГ-исследования всех нервов, включенных в стандартный протокол обследования при СГБ (локтевого, малоберцового и большеберцового). Высокие темпы модернизации отечественного здравоохранения и оснащения клиник медицинским оборудованием привели к тому, что нейрофизиологическое обследование становится все более доступным, а использование ЭМГ-критериев прогноза — простым и не столь затратным методом.

Цель исследования — уточнение значимости стандартных ЭМГ-параметров в отношении прогноза течения острого периода и исхода СГБ.

Материалы и методы

В ФГБУ НЦН РАМН были обследованы 75 пациентов, перенесших различные формы СГБ от 3 мес до 36 лет назад.

Критерии включения в исследование: женщины и мужчины в возрасте от 14 до 80 лет с типичными формами СГБ (ОВДП, ОМАН и ОМСАН), диагностированного в соответствии с критериями ВОЗ (1993) и нейрофизиологическими критериями R. Hadden (1998), перенесшие заболевание от 3 мес назад и более, подписавшие информированное согласие на проведение исследования, у которых имелись выписки из истории болезни и протоколы ЭМГ-обследования, выполненного в остром периоде заболевания.

Критерии исключения: атипичная форма СГБ, отсутствие результатов первичного ЭМГ-обследования в остром периоде, несоответствие нейрофизиологическим критериям R. Hadden, хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации на момент катамнестического исследования.

Таким образом, в анализируемую выборку вошли 50 (67%) пациентов (табл. 1).

Всем больным проводился катамнестический неврологический осмотр с оценкой выраженности остаточных неврологических нарушений, включая оценку по северо-американской шкале тяжести двигательного дефицита R. Hughes (CAH) [4] и Neuropathy impairment score (NIS), а также анализ степени инвалидизации по шкале INCAT (Overall disability sum score) [19]. Кроме того, степень выраженности парезов конечностей оценивалась по стандартной 5-балльной шкале Medical Research Council (MRC), где 5 баллов соответствуют норме, а 0 баллов — параличу [19].

Ретроспективно изучены выписки из историй болезни с уточнением формы и тяжести заболевания,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование 50 пациентов, перенесших СГБ

Характеристика		Полученные данные
Число пациентов, абс. (%)		50 (67)
Число женщин, абс. (%)		25 (50)
Число мужчин, абс. (%)		25 (50)
Возраст на момент катамнестического осмотра, лет, $M \pm SD$, (минимум; максимум)		44 ± 15 (16–75)
Срок давности заболевания, Ме [LQ; UQ]		2,5 лет [3 мес; 3 года]
Перенесенная форма СГБ, количество пациентов, абс. (%)	ОВДП	37 (74)
	аксональные	12 (24)
	синдром Миллера Фишера	1 (2)
Резидуальный неврологический дефицит, количество пациентов, абс. (%)	двигательный	24 (48)
	чувствительный	16 (32)
	норма	10 (20)

особенностей течения периодов плато и восстановления, ответа на патогенетическую терапию. Проанализированы протоколы ЭМГ-обследования в остром периоде (первые 2 нед от начала), которое проводилось в условиях лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ НЦН РАМН по стандартной методике оценки функционального состояния периферических нервов [20]. Во всех случаях оценивались результаты исследования *n. medianus* (отведение с *m. abductor pollicis brevis*), *n. ulnaris* (*m. abductor digiti minimi*), *n. peroneus* (*m. extensor digitorum brevis*) и *n. tibialis* (*m. abductor hallucis*) с одной стороны: терминальная латентность, амплитуда негативной фазы дМ-ответов, скорость распространения возбуждения по моторным волокнам (СРВм) в дистальных и проксимальных отделах.

Показатели анализируемых ЭМГ-параметров сопоставлялись с клиническими факторами неблагоприятного течения острого периода и восстановления СГБ:

- тяжелой степенью заболевания (IV стадия по САШ);
- необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (V стадия по САШ);
- развитием вегетативных и бульбарных нарушений;
- длительностью периода плато > 2 нед;
- длительностью периода восстановления до III стадии по САШ > 1 мес;
- недостаточным ответом на патогенетическую терапию в виде длительной стабилизации состояния (> 2 нед) или повторного ухудшения;
- сохранением в катамнезе резидуального двигательного дефицита ≤ 3 балла (II стадия по САШ);
- наличием в катамнезе необходимости в посторонней помощи (≥ 3 балла в руках и/или ногах по шкале INCAT).

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$), абсолютных и относительных значений (в %) для признаков с отличными от нормального распределения — в виде медиан (Me) и верхнего (UQ) и нижнего квартилей (LQ). Анализ прогностической значимости ЭМГ-параметров осуществлялся с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 12.2.1 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивались величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывались модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

Результаты

Прогностическая значимость латентностей дМ-ответов и СРВм

В ходе исследования было установлено, что такие нейрофизиологические параметры, как терминальные латентности дМ-ответов и СРВм, полученные в остром периоде заболевания при исследовании всех анализируемых нервов, прогностической значимости в отношении течения острого периода и исхода СГБ не имеют. На рис. 1 представлен пример, отражающий уровень связи разных ЭМГ-параметров с наличием в отдаленном периоде заболевания остаточного пареза выраженностью ≤ 3 балла.

Терминальные латентности дМ-ответов и СРВм по данным ROC-анализа обладали неудовлетворительной и средней предсказательной способностью (AUROC < 0,7).

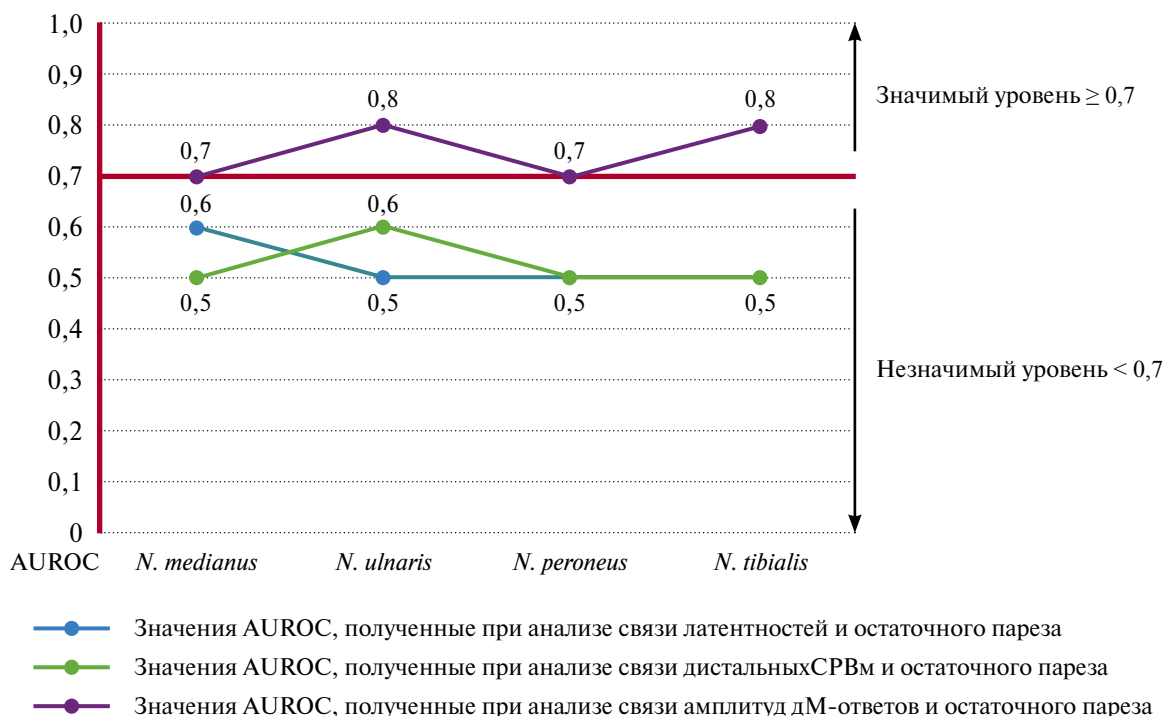


Рис. 1. Сравнительная оценка величин AUROC, полученных в результате ROC-анализа прогностической значимости терминальных латентностей, дистальных СРВм и амплитуд дМ-ответов в отношении сохранения стойкого остаточного пареза ≤ 3 баллов в отдаленном периоде СГБ. Показана исключительная прогностическая значимость амплитуды дМ-ответов

Амплитуды дМ-ответов и прогноз течения СГБ в остром периоде

Развитие тяжелой степени заболевания (IV стадия по САШ) оказалось достоверно связано со значениями амплитуд дМ-ответов, полученных при исследовании всех анализируемых двигательных нервов в первые 2 нед заболевания. При этом моделями, обладающими очень хорошей предсказательной способностью, оказались значения амплитуд

дМ-ответов $\leq 3,2$ и $\leq 1,4$ мВ, полученные при исследовании соответственно локтевого и большеберцового нервов (рис. 2, табл. 2).

В ходе исследования установлена значимая корреляция между развитием V стадии по САШ и значением амплитуды дМ-ответа $\leq 0,7$ мВ, полученным при исследовании локтевого нерва. Данная прогностическая модель показала хорошую предсказательную способность (рис. 3, табл. 3).

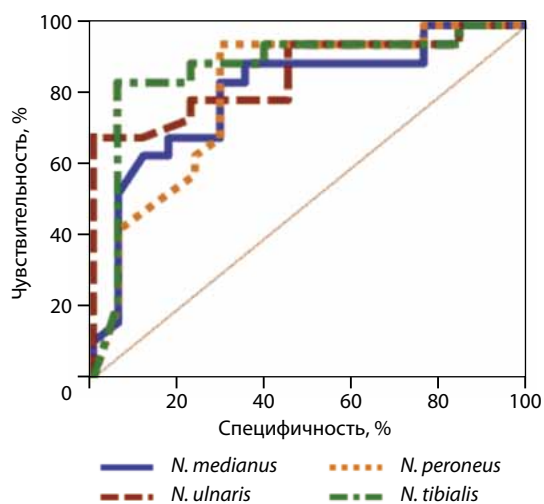


Рис. 2. ROC-кривые, полученные в результате анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении развития IV стадии СГБ по САШ

Таблица 2. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении развития IV стадии СГБ по САШ

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>N. medianus</i>	0,781	< 0,0001	$\leq 2,8$	77,8	71,4
<i>N. ulnaris</i>	0,830	< 0,0001	$\leq 3,2$	77,3	71,4
<i>N. peroneus</i>	0,744	0,0009	$\leq 1,7$	78,6	72,7
<i>N. tibialis</i>	0,891	< 0,0001	$\leq 1,4$	82,6	94,7

Примечание. Здесь и в остальных таблицах жирным шрифтом выделены модели с наибольшей предсказательной способностью.

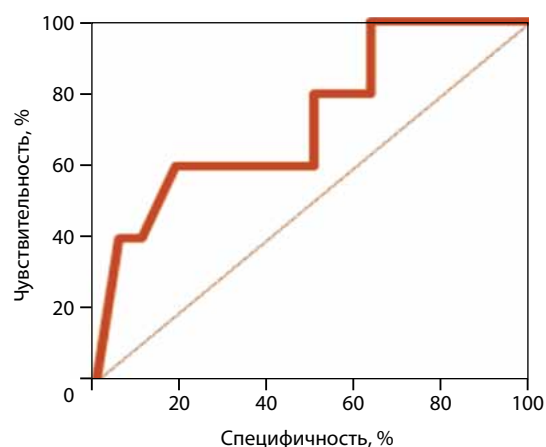


Рис. 3. ROC-кривые, полученные в результате анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов *n. ulnaris* в отношении развития необходимости в ИВЛ

При оценке взаимосвязей значений амплитуд дМ-ответов с развитием бульбарных и тяжелых вегетативных нарушений, значимых корреляций не выявлено.

Установлено, что очень хорошей предсказательной способностью в отношении увеличения продолжительности периода плато > 2 нед обладают значения амплитуд дМ-ответов $\leq 0,7$ и $\leq 0,9$ мВ, полученные при исследовании соответственно локтевого и большеберцового нервов. Эти же значения амплитуд дМ-ответов при исследовании локтевого и большеберцового нервов, а также невозбудимость малоберцового нерва

Таблица 3. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении развития необходимости в ИВЛ

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>N. medianus</i>	0,711	0,04	$\leq 0,3$	42,9	92,7
<i>N. ulnaris</i>	0,734	0,07	$\leq 0,7$	60	81,6
<i>N. peroneus</i>	0,671	0,1	$\leq 0,3$	57,1	81,4
<i>N. tibialis</i>	0,705	0,08	≤ 0	40	91,9

(т.е. отсутствие дМ-ответа), оказались связаны и с увеличением продолжительности периода восстановления до III стадии по САШ > 1 мес. В меньшей степени прогностическое значение в отношении течения периодов плато и восстановления имеет амплитуда дМ-ответа срединного нерва (табл. 4).

Дополнительно в ходе исследования было выявлено, что значения амплитуд дМ-ответов $\leq 1,1$ мВ срединного и $\leq 0,7$ мВ локтевого нервов являются хорошими моделями в отношении прогноза развития резистентности к патогенетической терапии (рис. 4, табл. 5).

Таблица 4. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении увеличения длительности периода плато > 2 нед и восстановления до III стадии САШ > 1 мес

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
Период плато > 2 нед					
<i>N. medianus</i>	0,791	0,04	$\leq 1,1$	80	76,7
<i>N. ulnaris</i>	0,805	0,05	$\leq 0,7$	80	84,2
<i>N. peroneus</i>	0,718	0,1	≤ 0	60	91,1
<i>N. tibialis</i>	0,893	$< 0,0001$	$\leq 0,9$	100	74,4
Период восстановления > 1 мес					
<i>N. medianus</i>	0,751	0,009	$\leq 1,3$	77,8	74,4
<i>N. ulnaris</i>	0,884	$< 0,0001$	$\leq 0,7$	87,5	91,4
<i>N. peroneus</i>	0,827	0,0007	≤ 0	66,7	97,6
<i>N. tibialis</i>	0,884	$< 0,0001$	$\leq 0,9$	85,7	80

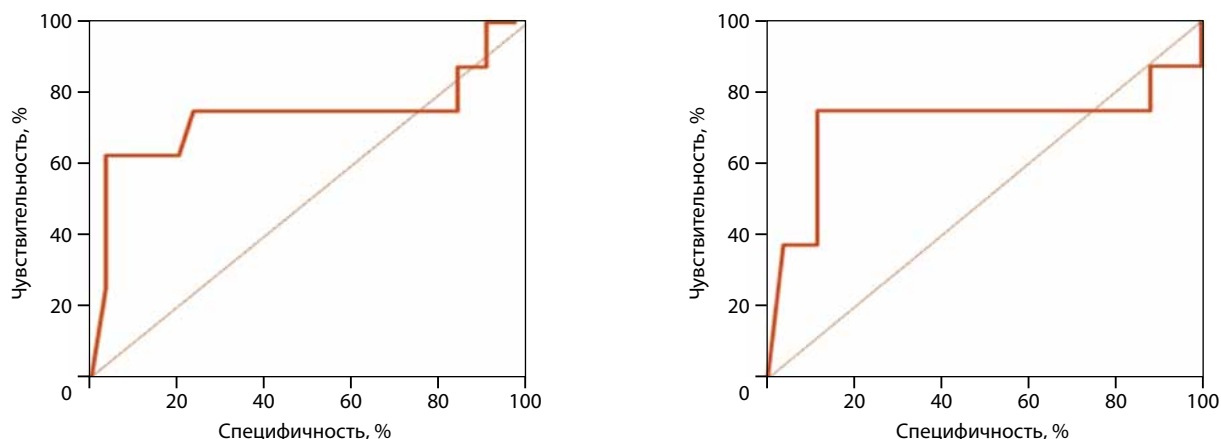


Рис. 4. ROC-кривые, полученные в результате анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов *n. medianus* и *n. ulnaris* в отношении развития недостаточного ответа на курс патогенетической терапии

Амплитуды дМ-ответов и прогноз восстановления при СГБ

Выявлена достоверная связь значений амплитуд дМ-ответов, полученных при исследовании двигательных нервов, с сохранением резидуального пареза ≤ 3 баллов в анамнезе (рис. 5, табл. 6).

При этом значения амплитуд дМ-ответов $\leq 2,5$ мВ локтевого и $\leq 1,0$ мВ большеберцового нервов оказались моделями с очень хорошей предсказательной способностью. В меньшей степени с выраженными остаточными двигательными нарушениями оказались связаны значение амплитуды дМ-ответа срединного и невозбудимость малоберцового нервов.

Кроме того, установлено, что значение амплитуды дМ-ответов $\leq 0,7$ мВ по *n. ulnaris*, полученное в первые 2 нед заболевания, служит прогностической моделью

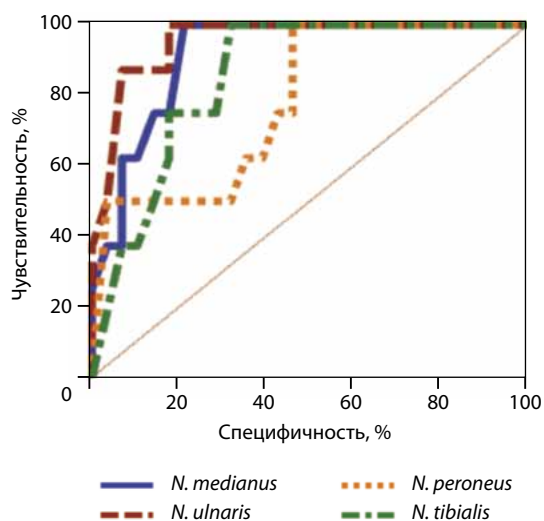


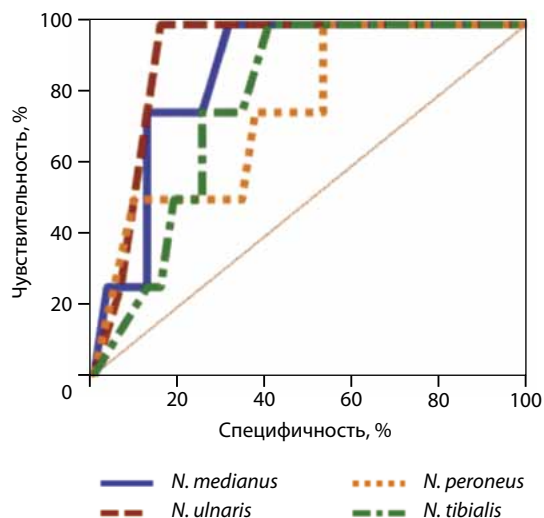
Рис. 5. ROC-кривые, полученные в результате анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении сохранения выраженного остаточного двигательного дефицита ≤ 3 балла (II стадия по САШ)

Таблица 5. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении развития недостаточного ответа на курс патогенетической терапии

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>N. medianus</i>	0,731	0,1	$\leq 1,1$	75	75,9
<i>N. ulnaris</i>	0,714	0,1	$\leq 0,7$	75	88,5
<i>N. peroneus</i>	0,673	0,2	$\leq 0,3$	50	86,7
<i>N. tibialis</i>	0,679	0,2	$\leq 1,3$	83,3	65,4

Таблица 6. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении сохранения выраженного остаточного двигательного дефицита ≤ 3 балла (II стадия по САШ)

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>N. medianus</i>	0,760	0,0015	$\leq 1,3$	75,00	77,78
<i>N. ulnaris</i>	0,885	< 0,0001	$\leq 2,5$	80,00	93,94
<i>N. peroneus</i>	0,749	0,005	≤ 0	50,00	97,4
<i>N. tibialis</i>	0,850	< 0,0001	$\leq 1,0$	100,00	66,67



Рису. 6. ROC-кривые, полученные в результате анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении сохранения необходимости в посторонней помощи

с очень хорошей предсказательной способностью в отношении сохранения необходимости в посторонней помощи в отдаленном периоде СГБ. В меньшей степени с ограничением двигательных возможностей в анамнезе оказались связаны значения амплитуд дМ-ответов срединного и большеберцового нервов (рис. 6, табл. 7).

В итоговой табл. 8 представлены достоверные пороговые значения амплитуд дМ-ответов, полученные в результате настоящего исследования, которые мож-

Таблица 7. Результаты ROC-анализа предсказательной способности значений амплитуд дМ-ответов в отношении сохранения необходимости в посторонней помощи

Двигательный нерв	Площадь под кривой (AUROC)	p	Значимый порог амплитуды дМ-ответа (мВ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>N. medianus</i>	0,748	0,03	≤ 1,3	83,3	71,4
<i>N. ulnaris</i>	0,809	0,02	≤ 0,7	83,3	86,5
<i>N. peroneus</i>	0,708	0,1	≤ 0	50	90,9
<i>N. tibialis</i>	0,766	0,003	≤ 1,0	75	71,1

но рассматривать в качестве ЭМГ-критериев неблагоприятного прогноза течения острого периода и исхода СГБ.

Проведенный анализ продемонстрировал, что оптимальным критерием, оказавшимся связанным со всеми факторами неблагоприятного течения и исхода СГБ и показавшим наибольший уровень предсказательной способности, является значение амплитуды дМ-ответа, полученное при исследовании локтевого нерва. Именно этот показатель, по нашему мнению,

Таблица 8. Пороговые значения амплитуд дМ-ответов, обладающие прогностической значимостью в отношении неблагоприятного течения острого периода и исхода СГБ (мВ)

Характеристики СГБ	<i>N. medianus</i>	<i>N. ulnaris</i>	<i>N. peroneus</i>	<i>N. tibialis</i>
Течение острого и раннего восстановительного периодов				
Тяжесть (IV стадия по САШ)	≤ 2,8	≤ 3,2	≤ 1,7	≤ 1,4
Необходимость в проведении ИВЛ (V стадия по САШ)	–	≤ 0,7	–	–
Продолжительность периода плато > 2 нед	≤ 1,1	≤ 0,7	–	≤ 0,9
Продолжительность периода восстановления до III стадии по САШ > 1 мес	≤ 1,3	≤ 0,7	≤ 0	≤ 0,9
Резистентность к патогенетической терапии	≤ 1,1	≤ 0,7	–	–
Отдаленные последствия				
Стойкий остаточный парез ≤ 3 балла в анамнезе	≤ 1,3	≤ 2,5	≤ 0	≤ 1,0
Необходимость в посторонней помощи в анамнезе	≤ 1,3	≤ 0,7	–	≤ 1,0

Примечание. Жирным шрифтом выделены модели с наибольшей предсказательной способностью (AUROC ≥ 0,8); остальные указанные значения являются хорошими прогностическими моделями (AUROC 0,7–0,8); «–» отсутствие предсказательной способности.

наиболее информативный и удобный для использования в качестве прогностического критерия.

Обсуждение

Выполненное исследование прогностической значимости разных ЭМГ-параметров показало, что терминальные латентности и величины СРВм не связаны с неблагоприятным течением острого периода и исходом при СГБ. Оценка этих параметров остается обязательной на этапе определения формы заболевания.

Наше исследование установило, что ведущую роль в прогнозе СГБ имеет такой нейрофизиологический показатель, как амплитуда дМ-ответа и степень ее снижения при исследовании *n. n. medianus, ulnaris, peroneus* и *tibialis*. При этом первостепенное использование амплитуд дМ-ответов нервов рук в качестве прогностического критерия объясняется особенностью патологического процесса, протекающего в типичных случаях при СГБ по восходящему типу: с первоначальным вовлечением нервов нижних, затем верхних конечностей и в последнюю очередь — аксиальной и дыхательной мускулатуры. Таким образом, степень падения амплитуд дМ-ответов при тестировании нервов рук при СГБ отражает не только генерализацию процесса, но и служит показателем тяжести заболевания.

Результаты настоящего исследования подтверждает мнение зарубежных авторов о роли значения амплитуды дМ-ответа срединного нерва в прогнозе восстановления двигательных нарушений [16–18]. Однако при расширенном анализе прогностической значимости ЭМГ-показателей, полученных от 2 нервов рук и 2 нервов ног, оказалось, что большей предсказательной способностью как в отношении неблагоприятного течения острого периода, так и неполного восстановления при СГБ обладают значения амплитуд дМ-ответов при исследовании локтевого и большеберцового нервов. При этом установлено, что значения амплитуды дМ-ответа, полученные при исследовании *n. ulnaris*, с высокой достоверностью связаны со всеми клиническими критериями плохого прогноза, что позволяет считать данный ЭМГ-параметр наиболее информативным.

В качестве демонстрации прогностических возможностей предлагаемого нами критерия — амплитуды дМ-ответа *n. ulnaris* — представляем несколько клинических случаев.

В табл. 9 отражены основные характеристики острого периода и исхода СГБ у 4 пациентов с разными значениями амплитуды дМ-ответа, полученными при исследовании локтевого нерва в первые 2 нед от начала заболевания.

Представленные клинические примеры демонстрируют, что чем ниже значение амплитуды дМ-ответа *n. ulnaris*, тем хуже прогноз течения заболевания в остром периоде и хуже восстановление двигательных функций. При сопоставлении значений амплитуд дМ-ответов, полученных при исследовании *n. ulnaris*

пациентов, с пороговыми значениями, показавшими высокую прогностическую значимость (см. табл. 8), следует отметить, что у всех больных уже в первые 2 нед заболевания можно было предположить дальнейшие его особенности течения и исхода. Так, у больных Д. (амплитуда дМ-ответа *n. ulnaris* 3,2 мВ) и Ф. (амплитуда дМ-ответа *n. ulnaris* 2,5 мВ) тяжесть соответствовала IV стадии по САШ, но острый период СГБ протекал благоприятно. При этом у пациента Ф. отмечено неполное восстановление двигательных нарушений. У больных К. (амплитуда дМ-ответа *n. ulnaris* 0,7 мВ) и С. (*n. ulnaris* невозбудим) заболевание протекало тяжело, с недостаточным ответом на патогенетическую терапию и в итоге с неполным восстановлением локомоторных функций.

По данным литературы, в основе снижения амплитуды дМ-ответа при повреждениях любой этиологии лежит несколько патофизиологических механизмов [21]:

1) непосредственное повреждение аксонального стержня;

2) блок проведения на дистальном отрезке нерва (ниже 2-й точки стимуляции);

3) хронодисперсия, связанная с нарушением синхронизации проведения возбуждения по нервным волокнам, формирующим исследуемый нерв.

2-я и 3-я причины относятся к патофизиологическим характеристикам демиелинизирующего процесса, который является полностью обратимым. В отличие от него, повреждение аксона нерва и его терминалей, развившееся первично в результате острой аутоиммунной атаки либо вторично вследствие внешнего воздействия на него гипертрофированными шванновскими клетками, содержащими продукты распада миеллина [19, 22], приводит к денервации части мышечных волокон и выпадению их из сокращения мышцы. При аксональных формах СГБ это проявляется регистрацией дМ-ответа низкой амплитуды без изменения формы и длительности его негативной фазы, при этом скоростные характеристики (СРВм, дистальная латентность) от нормы существенно не отличаются. В основе электрической невозбудимости нервов при СГБ, когда М-ответ зарегистрировать не удастся, может лежать как дистальный 100% блок проведения, так и аксональная дегенерация.

Как показало проведенное нами исследование, в определении прогноза течения и исхода СГБ определяющую роль играет выраженность аксонального повреждения, при этом, по нашему мнению, особого значения не имеет форма заболевания, в рамках которой оно развивается — первично демиелинизирующая или аксональная. Очевидно, что формы ОМАН и ОМСАН по определению характеризуются большей степенью аксональных нарушений, однако на практике не редко встречаются и пациенты с ОВДП, у которых развивается вторичное аксональное повреждение, определяющее неблагоприятное течение в остром

Таблица 9. Сравнительная характеристика течения острого периода и исхода у пациентов с СГБ с разными значениями амплитуды дМ-ответа, полученного при исследовании локтевого нерва в первые 2 нед заболевания

		Пациент Д.	Пациент Ф.	Пациент К.	Пациент С.
Возраст на момент заболевания, лет		16	32	49	22
Форма СГБ		ОВДП	аксональная	аксональная	аксональная
Срок проведения ЭМГ в остром периоде, сут (от начала заболевания)		10	7	7	7
Амплитуда дМ-ответа <i>n. ulnaris</i> в первые 2 нед заболевания (мВ)		3,1	2,5	0,7	0
Тяжесть заболевания в остром периоде, стадия по САШ		IV	IV	IV	V
ИВЛ		–	–	–	+
Патогенетическая терапия	Плазмаферез (мл/кг/курс)	–	120	120	140
	Внутривенный иммуноглобулин (г/кг/курс)	2	–	2	–
Неэффективность патогенетической терапии		–	–	+	+
Продолжительность периода плато > 2 нед		–	–	+	+
Продолжительность периода восстановления до III стадии по САШ > 1 мес		–	–	+	+
Срок катамнестического обследования		1 год	9 мес	2 года	8 лет
Тяжесть двигательного дефицита в катамнезе, стадия по САШ		0	II	II	II

периоде и неполное восстановление двигательных функций. При ЭМГ-исследовании в таких случаях наряду с типичными признаками демиелинизации дополнительно регистрируются явления вторичной аксонопатии. Следует отметить, что достоверно судить о вовлечении в патологический процесс аксонального стержня можно только по результатам анализа спонтанной активности при проведении игольчатой ЭМГ. Однако при СГБ данный метод на ранних сроках острого невралного повреждения малоинформативен, поскольку признаки денервации (потенциалы фибрилляции и положительные острые волны) в данном случае могут появиться только спустя 3 нед от начала заболевания [23]. Таким образом, на ранней стадии СГБ, в пределах 2 нед от начала заболевания, специалисты могут опираться только на результаты стимуляционной ЭМГ.

С целью демонстрации ведущей роли аксонального повреждения (первичного или вторичного) в определении прогноза течения острого периода и исхода при СГБ независимо от формы заболевания дополнительно приводим сравнительную характеристику 2 больных с аксональными формами и 2 — с ОВДП. В каждой паре случаев у одного пациента в остром периоде было выявлено значительное снижение амплитуды дМ-ответа при исследовании *n. ulnaris* (< 0,7 мВ), у другого — значения этого параметра было в пределах нормы (табл. 10).

Следует отметить, что аксональная форма СГБ у пациента П., несмотря на нормальное значение амплитуды дМ-ответа *n. ulnaris*, была диагностирована с учетом наличия невозбудимости нервов ног и отсутствия признаков демиелинизации при исследовании нервов рук. ОВДП у пациента А., несмотря на низкие амплитуды дМ-ответов, была установлена на основании преобладания признаков демиелинизации по всем исследованным нервам (увеличение дистальных латентностей дМ-ответов, блоки проведения, замедление СРВм).

Пациенты Б. (аксональная форма) и А. (ОВДП) с низкими значениями амплитуд дМ-ответов, полученных при исследовании *n. ulnaris* в первые 2 нед заболевания (невозбудимый нерв и 0,6 мВ соответственно), отличались более тяжелым течением, затяжными периодами плато и восстановления до III стадии по САШ, а также худшим восстановлением локомоторных функций.

Восстановление проведения возбуждения по периферическим нервам после острого аксонального повреждения, по данным литературы, осуществляется за счет включения процессов реиннервации (коллатеральный и терминальный спрутинг аксонов), а также регресса функциональных блоков проведения возбуждения. Степень восстановления двигательных функций в отдаленном периоде заболевания при этом зависит прежде всего от распространенности и выраженности аксональ-

Таблица 10. Сравнительная характеристика течения острого периода и исхода разных форм СГБ при измененных и нормальных значениях амплитуды дМ-ответа, полученного при исследовании локтевого нерва в первые 2 нед заболевания

		Аксональные формы		ОВДП	
		Пациент Б.	Пациент П.	Пациент А.	Пациент К.
Возраст на момент заболевания, лет		33	26	19	52
Срок проведения ЭМГ в остром периоде, сут от начала заболевания		7	14	5	8
Амплитуда дМ-ответа <i>n. ulnaris</i> (мВ) (норма ≥ 6 мВ)		0	7,9	0,6	5,9
Тяжесть заболевания в остром периоде, стадия по САШ		V	III	IV	IV
ИВЛ		+	–	–	–
Патогенетическая терапия	Плазмаферез (мл/кг/курс)	100	120	120	120
	Внутривенный иммуноглобулин (г/кг/курс)	–	–	–	–
Неэффективность патогенетической терапии		+	–	–	–
Продолжительность периода плато > 2 нед		+	–	–	–
Продолжительность периода восстановления до III стадии по САШ > 1 мес		+	–	+	–
Срок давности заболевания, мес		10	6	3	3
Тяжесть двигательного дефицита в катамнезе, стадия по САШ		II	II	III	I
Тяжесть остаточного дефицита в катамнезе по шкале NIS (норма 0)		152,5	45	89	26

ного повреждения, а также от эффективности реиннервационных процессов [22, 24]. В случае развития Валле-ровской дегенерации аксонов отдельных нервных волокон восстановление проведения возбуждения по ним не происходит, что, вероятно, и лежит в основе стойких остаточных явлений при СГБ.

Заключение

Результаты настоящего исследования впервые демонстрируют прогностические возможности ЭМГ в отношении течения СГБ в остром, раннем восстановительном и отдаленном периодах. Опираясь на полученные нами данные, развитие дыхательных нарушений, являющихся одной из ведущих причин летального исхода при СГБ, можно спрогнозировать уже на этапе постановки диагноза — в процессе ЭМГ-исследования в первые 2 нед от начала заболевания. На этом же этапе на основании значений ЭМГ-параметров появляется возможность предположить и риск

развития у данного больного резистентности к патогенетической терапии, а также прогнозировать степень восстановления двигательных нарушений. Эти знания позволят лечащему врачу в ранние сроки заболевания определять оптимальную тактику ведения пациента, при необходимости перевести его в специализированное медицинское учреждение, имеющее реанимационное отделение, принять максимум усилий для организации и проведения патогенетической терапии в полном объеме, а также обеспечить по-возможности полный комплекс реабилитационных мероприятий. Такой подход, в свою очередь, приведет к улучшению качества оказываемой помощи пациентам с СГБ и уменьшению вероятности негативных последствий.

Полученные в настоящем исследовании данные требуют уточнения: необходимо проведение дальнейших исследований на большей группе больных, с обязательным учетом длительности дМ-ответов (наличия дисперсии) и формы заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bernsen R.A., Jager A.E., Schmitz P.I. et al. Long-term sensory deficit after Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;248(6):483–6.
2. Charlotte Dormnonville de la Cour, Johannes Jakobsen. Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005;64(2 of 2):246–53.
3. Jager A.E., Minderhoud J.M. Residual signs in severe Guillain-Barré syndrome: analysis of 57 patients. *Neurol Sci.* 1991;104(2):151–6.
4. Hughes R.A., Hadden R.D. et al. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barré Study Group. *Brain* 1996; Vol 119, No 6, 2053–2061.
5. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: современное состояние проблемы. I Национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции». 2007. Аннотированные доклады. С. 99–102.
6. Юшук Н.Д., Тимченко О.Л., Морозова Е.А. и др. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий. *Леч Врач* 2009; 10:31–5.
7. Löffel N.B., Mumenthaler M., Lütsch J. The Landry-Guillain-Barré-Strohl-syndrome. Prognosis in adults (author's transl). *Fortschr. Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1977;45(5):279–92.
8. Koeppen S., Kraywinkel K., Wessendorf T.E. et al. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome. *Neurocrit. Care* 2006;5(3):235–42.
9. Rong-Kuo L., Lok-Ming T., Cheng S.Y. et al. Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;63:494–500.
10. Van Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A. et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet neurology* 2007;6:589–94.
11. Petzold A., Bretschneider J., Jin K. et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2009;40(1):42–9.
12. Супонева Н.А., Комелькова Л.В., Жирнова И.Г. и др. Иммунологическое исследование острых и хронических приобретенных полиневропатий. *Аллергол и иммунол* 2009;10(2):265–6.
13. Никитин С.С., Супонева Н.А., Грачева Л.А., Быкова Л.П. Антитела к ганглиозидам при острых и хронических аутоиммунных полиневропатиях. *Вестн Уральской мед акад науки* 2009; 2/1:126–8.
14. Никитин С.С., Супонева Н.А., Грачева Л.А. и др. Исследование антиганглиозидных аутоантител у больных с острой и хронической воспалительной полиневропатией. *Нейроиммунология* 2009;VII(1):76–7.
15. Зиганшин Р.Х., Арапиди Г.П., Азаркин И.В. и др. Протеомные технологии для выявления в сыворотке крови потенциальных биомаркеров аутоиммунных демиелинизирующих полиневропатий. *Биоорган хим* 2011; 37(1):36–44.
16. Raman P.T., Taori G.M. Prognostic significance of electrodiagnostic studies in the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:163–70.
17. Vedeler C.A., Wik E., Nyland H. The long-term prognosis of Guillain-Barré syndrome. Evaluation of prognostic factors including plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1997;95(5):298–302.
18. Ropper A.H., Wijdicks E., Truax B. Guillain-Barré syndrome. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1991.
19. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с.
20. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Ленинград: Наука, 1990. 230 с.
21. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, 1997. 370 с.
22. Гехт Б.М., Никитин С.С. Механизмы компенсаторной реиннервации при повреждении аксона периферических нервов. *Журн неврол и психиатр* 1986; 86(2):294–300.
23. Ruts L., van Koningsveld R., van Doorn P.A. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuation. *Neurology* 2005;12;65(1):138–40.
24. Tamura N., Kuwabara S., Misawa S. et al. Time course of axonal regeneration in acute motor axonal neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;35(6):793–5.



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

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

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

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

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

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

В монографии приведены самые современные данные литературы и собственный опыт авторов по вопросам терапии хронической мигрени – особенностям купирования острого приступа головной боли, методам профилактического лечения и их эффективности в свете доказательной медицины, подробно рассмотрены немедикаментозные методы лечения, а также сделан акцент на терапии коморбидных нарушений.

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

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

Опыт применения ритуксимаба в лечении полимиозита с антисинтетазным синдромом

С.Г. Пальшина¹, С.С. Никитин², В.И. Васильев¹

¹ФГБУ «НИИ ревматологии РАМН»;

²ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН», Москва

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Дано первое в России детальное описание применения ритуксимаба в лечении пациентки с антисинтетазным синдромом и полимиозитом. Учитывая острое начало заболевания с быстро прогрессирующим интерстициальным поражением легких, невозможности стандартной терапии высокими дозами глюкокортикостероидов из-за сопутствующей патологии с высокими дозами циклофосфана, к лечению был подключен ритуксимаб (мабтера). На фоне терапии у больной отмечена практически полная нормализация изменений в легких, нормализация мышечной силы, а также более чем 4-кратное снижение уровня анти-Jo-1-антител. Лечение ритуксимабом прошло без осложнений и побочных эффектов. Представленный случай сопоставлен с данными литературы и демонстрирует положительный эффект применения ритуксимаба в комбинации с высокими дозами циклофосфана в лечении острого антисинтетазного синдрома. Опыт использования ритуксимаба сопоставляется с данными литературы.

Ключевые слова: антисинтетазный синдром, воспалительная идиопатическая миопатия, полимиозит, дерматомиозит, ритуксимаб

Experience of polymyositis and antisynthetase syndrome treatment with rituximab

S.G. Palshina¹, S.S. Nikitin², V.I. Vasilyev¹

¹Research Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Sciences;

²The Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The patient with polymyositis and antisynthetase syndrome treated with rituximab (Mabtera) is described. Rituximab was added to the high-dose cyclophosphamide therapy due to an acute onset of the disease with a highly progressive interstitial lung disease and inability of the high-dose corticosteroids therapy because of comorbidity. There was almost complete normalization of pulmonary and muscular pathological changes with more than 4-fold decrease of anti-Jo-1 antibodies on the treatment. No complications and no side effects during rituximab therapy were noted. This case report demonstrates the positive effect of rituximab in combination with high-dose cyclophosphamide in the treatment of acute AS syndrome. The results published in literature are discussed.

Key words: antisynthetase syndrome, idiopathic inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, rituximab

Воспалительные идиопатические заболевания мышц составляют группу гетерогенных аутоиммунных состояний неизвестной этиологии, среди которых основное место занимают полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ). Ежегодно выявляется 2–10 новых случаев ПМ/ДМ на 1 млн, в то время как из всей популяции выявленных случаев ПМ/ДМ антисинтетазный синдром (АСС) обнаруживается у 20–30 % пациентов. Заболевание поражает в основном взрослых, женщины болеют чаще мужчин (2–3:1 соответственно). АСС — редкое хроническое аутоиммунное заболевание, также неустановленной этиологии, являющееся одним из тяжелых вариантов течения воспалительной миопатии (ПМ и реже ДМ). АСС характеризуется наличием антител к аминоксил-тРНК-синтетазам (в первую очередь анти-Jo-1) [1–5] и клинической картиной системного поражения. По данным литературы, представленность разных проявлений заболевания по органам и системам варьирует (табл. 1) [1, 3, 4], что определяет широкий спектр дифференциального диагноза, часто затруд-

Таблица 1. Основные клинические проявления АСС, по данным литературы [1, 3, 4]

Клинические проявления	Распространенность проявлений, %
Воспалительное поражение скелетных мышц (миозит)	> 90
Интерстициальное заболевание легких	< 60
Артрит	< 75
Синдром Рейно	< 40
Лихорадка	< 20
«Рука механика» — шелушение и трещины кожи кончиков пальцев рук	< 30
Острое начало болезни	< 80

няя и увеличивая срок выявления АСС и, соответственно, назначения соответствующей специфической терапии.

В 2011 г. J. Solomon и соавт. [3] предложили предварительные критерии АСС, учитывающие наличие антител к аминоксил-тРНК-синтетазам в сочетании с 2 большими или 1 большим и 2 малыми критериями.

Большие критерии

1. Интерстициальное поражение легких (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств или других заболеваний).

2. Полимиозит или дерматомиозит по критериям Bohan и Peter [1].

Малые критерии

1. Артрит.

2. Феномен Рейно.

3. «Рука механика».

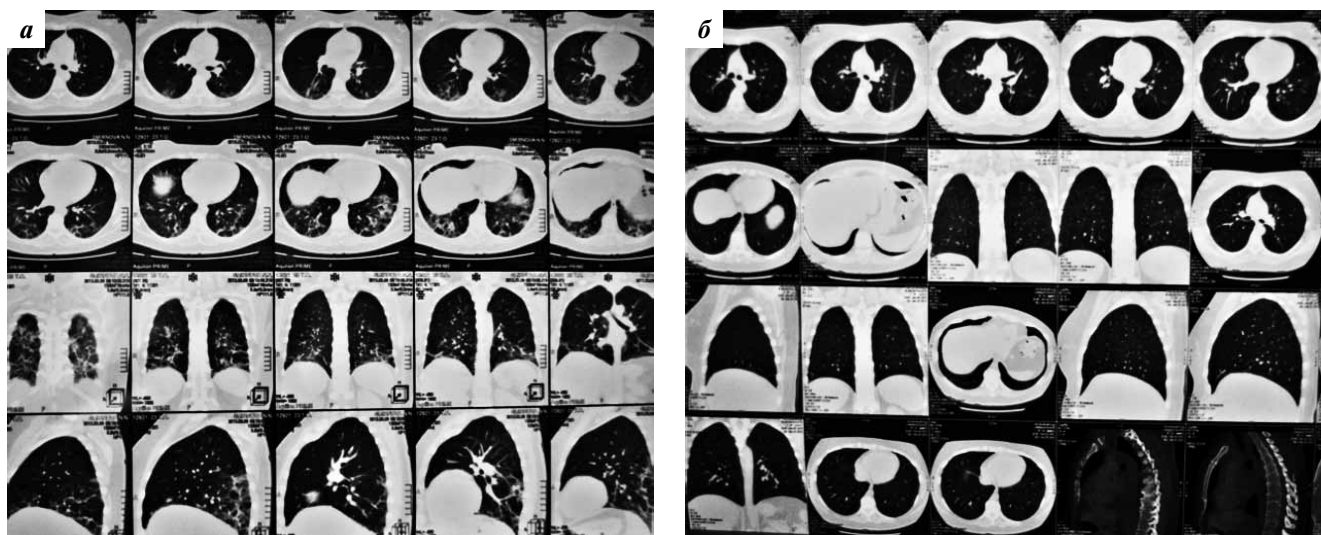
Аутоантитела при АСС относятся к миозитспецифичным антителам, действующим преимущественно против аминоксил-тРНК-синтетаз — цитоплазматических ферментов, участвующих в синтезе белка в фазе трансляции, которые катализируют образование аминоксил-тРНК-комплекса из определенной аминокислоты и соответствующей ей тРНК. Одними из наиболее изученных и распространенных антител (до 75% всех случаев антисинтетазных антител) являются анти-Jo-1, антигеном для которых служит гистидил-тРНК-синтетаза. Их обнаружение у больных идиопатическими воспалительными миопатиями (ПМ/ДМ) рассматривают как предиктор развития интерстициального поражения легких. Описанные антитела были открыты первыми, и сегодня в большинстве лабораторий именно их выявляют стандартными методиками (иммуноферментный анализ — ИФА). Существуют и другие, менее изученные антисинтетазные антитела, как, например, анти-PL-7 (к треонил-тРНК-синтетазе) или анти-PL-12 (к аланил-тРНК-синтетазе) и др. Известно, что у пациентов с анти-PL-7-антителами редко встречается поражение мышц, при том что достаточно часто отмечается симметричный полиартрит, а при наличии анти-PL-12-антител часто обнаруживаются легочная гипертензия, поражение пищевода и синдром Рейно [1, 3, 6].

Несмотря на то, что АСС был впервые описан у больных ПМ и ДМ, у большинства пациентов заболевание дебютирует не с мышечных симптомов, а с интерстициального поражения легких, которое в половине случаев торпидно к «золотому стандарту» терапии ПМ/ДМ высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). В ряде случаев удается добиться ремиссии АСС моно- или комбинированной терапией цитостатиками, в первую очередь циклофосфаном, реже азатиоприном, циклоспорином, такролимусом, а также внутривенным иммуноглобулином [1, 4]. Несмотря на

проводимую терапию у 9–25% пациентов отмечается резистентность или незначительный эффект лечения, с преимущественным прогрессированием легочной патологии и развитием дыхательной недостаточности, являющейся одной из основных причин смерти при данном заболевании [4, 7]. К настоящему времени в мире имеется положительный опыт применения ритуксимаба (мабтера) — биологического агента из моноклональных химерных антител к CD20+—антигену В-лимфоцитов, — в лечении таких ревматических заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты и идиопатические воспалительные миопатии, и особенно в случаях с неблагоприятным прогнозом. Уже в 2005–2006 гг. были предприняты первые попытки использования препарата при АСС [8–10]. Учитывая важность накопления опыта лечения АСС с использованием ритуксимаба, каждый случай требует отдельного рассмотрения. Ниже приводится описание успешного применения ритуксимаба в качестве комбинированной терапии с циклофосфаном у больной АСС.

Пациентка С., 38 лет, обратилась в 2012 г. в ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН с жалобами на умеренную слабость мышц бедер, трудности при подъеме по лестнице и приседании, а также утреннюю скованность в кистях.

Заболела в декабре 2011 г., когда впервые появились боль и припухлость мелких суставов кистей с утренней скованностью длительностью более часа, сухость и трещины на коже дистальных фаланг кистей, одышка. С 6 января 2012 г. присоединилась лихорадка до 39 °С. 19.01.2012 больная была госпитализирована в стационар г. Москвы в связи с болями и припухлостью суставов кистей, фебрильной лихорадкой, одышкой при умеренной физической нагрузке, сердцебиением, слабостью проксимальных мышц бедер (не могла подниматься по лестнице). При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела — 37,8 °С, артриты мелких суставов кистей, лучезапястных суставов, синдром Рейно. Ослабленное везикулярное дыхание с крепитирующими хрипами справа, частота дыхательных движений (ЧДД) 18/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100/мин, артериальное давление (АД) 130/90 мм рт. ст. По остальным системам — без патологии. Данные лабораторных исследований при поступлении: лейкоцитоз (17,7–21,7 тыс/мкл) со сдвигом влево (палочкоядерные лейкоциты — 10%, сегментоядерные — 80%), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 26 мм/ч, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 52,6–36,1 мг/л (N до 5,0), повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза 56,6 Ед/л (N до 40), аспаратаминотрансфераза 96,3 Ед/л (N до 40), глюкозы — 7,8 ммоль/л (N до 6,4), повышение всех глобулиновых фракций белка α1 — 4,2% (N 1,0–2,0), α2 — 12,8% (N 5,0–8,0), β1 — 7,9% (N 4,0–6,0), β2 — 5,5% (N 1,0–4,0), γ-глобулинов — 15,5% (N 6,0–12,0). Ревма-



Динамика изменения в легких у пациентки с АСС по данным КТ органов грудной клетки: а — до лечения; б — через 1 мес после лечения

тоидный фактор (РФ), антистрептолизин О и антинуклеарный фактор (АНФ), уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропный гормон — в пределах нормы. Анализы на HBsAg и анти-HCV отрицательные. Бактериологический посев крови, мочи, отделяемого из зева роста микрофлоры не дал. На рентгенограмме органов грудной клетки — обогащение легочного рисунка за счет интерстициального компонента в нижних отделах легких, справа нельзя исключить единичные очаговые тени. При последующем проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была выявлена картина интерстициального пневмонита (рис. а, табл. 2). Данные электрокардиографии: тахикардия 110/мин и желудочковая экстрасистолия; эхокардиографии: пролапс мит-

рального клапана I степени, признаков легочной гипертензии нет. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза: умеренная гепатомегалия (за счет правой доли печени); калькулезный холецистит вне обострения. Исследование уровней креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выявило значительное повышение показателей (табл. 3). Впервые также был выявлен сахарный диабет 2-го типа в фазе субкомпенсации, в связи с чем была назначена сахароснижающая терапия: диабетон 30 мг/сут и инсулин короткого действия с нормализацией уровня сахара крови. Первоначально, до определения уровня КФК и ЛДГ, а также отрицательных результатов бактериологических посевов, был предположен диагноз пневмонии, в связи

Таблица 2. Динамика инструментальных показателей на фоне лечения ритуксимабом и циклофосфаном

Метод исследования	До лечения	Через 1 мес после курса ритуксимаба и циклофосфана
МСКТ ОГК	Неравномерное снижение прозрачности легочной ткани, преимущественно нижних долей легких и средней доли правого легкого с наличием участков понижения прозрачности по типу «матового стекла», усиление интерстициального легочного рисунка в указанных долях, в большей степени за счет неравномерного утолщения междольковых перегородок	Значительная положительная динамика, сохраняются лишь небольшие нежные участки понижения прозрачности легочной ткани преимущественно в нижней доле левого легкого.
ФВД	ЖЕЛ 81,3 % ОФВ ₁ 91,6 % ФЖЕЛ 83,0 % DLCO 49,7 %	ЖЕЛ 90,2 % ОФВ ₁ 97,3 % ФЖЕЛ 93,8 % DLCO-исследование не проводилось по техническим причинам
Игольчатая ЭМГ	Проксимальные мышцы рук и ног: снижение средней длительности и амплитуды ПДЕ, увеличение числа полифазных ПДЕ до 20–45%; спонтанная активность (ПФ и ПОВ средней и малой выраженности, СРВЧ). Изменения соответствуют степени снижения силы исследованных мышц	Значимое увеличение средней длительности и амплитуды ПДЕ (до нормы); полифазия ПДЕ 30–45%. Спонтанной активности нет. Изменения соответствуют восстановлению мышечной силы до субъективной нормы

Примечание. ОГК — органы грудной клетки; ФВД — функция внешнего дыхания; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выхода за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода (СО); ЭМГ — электромиография; ПФ — потенциалы фибрилляций; ПОВ — потенциалы острых волн; СРВЧ — «странные» разряды высокой частоты.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	18.01	9.02	22.02	13.03	27.03	9.04	11.05	25.05	25.06
ЛДГ (N 135–225 Ед/л)	1198,0	806,0	350,3	204,0	–	201,7	271,3	–	218,0
КФК (N 24–195 Ед/л)	585,0	1498,7	1866,0	244,0	88,1	–	31,8	47,9	88,0
СРБ (N 0,0–5,0 мг/л)	52,6	36,1	14,0	5,4	2,4	–	21,7	23,6	1,9
Анти-Jo-1 (N 0,0–25,0 Ед/мл)	–	–	>200,0	>200,0	>200,0	–	–	65,9	52,0
САНСА (N 0,0–5,0 Ед/мл)	–	–	30,7	–	13,0	–	–	–	4,2
IgG (N 8–17 г/л)				13,9		9,4		7,2	7,5
IgA (N 0,85–4,5 г/л)				2,3		1,7		1,7	1,8
IgM (N 0,6–3,7 г/л)			1,9		1,4		0,9	1,0	
CD19+ (N 6,0–19,0%)							0*		
Метипред, мг/сут	16						8		7
Циклофосфан, мг	1000 мг каждые 5 нед № 6								200 мг/нед
Мабтера	500 мг каждые 2 нед № 6								

* После введения 1000 мг ритуксимаба

с чем больная прошла курс антибиотикотерапии цефотаксимом в дозе 2 г/сут в течение 5 сут без эффекта. Затем назначены ГКС — метипред в дозе 16 мг/сут с некоторым положительным эффектом (нормализовалась температура тела, уменьшились проявления артрита). Во время стационарного лечения пациентка была амбулаторно проконсультирована в ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН, где было высказано предположение о дебюте ревматического заболевания — ПМ или в рамках перекрестного синдрома (системная склеродермия + ПМ?), или же АСС, если учесть наличие у пациентки признаков ПМ и быстропрогрессирующего поражения легких по типу интерстициального пневмонита. Для уточнения диагноза и исследования иммунологических показателей, а также подбора терапии госпитализирована в НИИ ревматологии РАМН.

При поступлении в НИИ ревматологии РАМН (21.02.12): состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические суставы визуально не изменены, при пальпации безболезненные, объем движения в них полностью сохранен. Симметричное снижение силы мышц по степени пареза в четырехглавой, подвздошно-поясничной мышцах до 3/5 баллов и дельтовидной мышце до 4/5 баллов. В легких дыхание жесткое с крепитирующими хрипами, большие выражены в базальных отделах. Со стороны сер-

дечно-сосудистой системы патологии не выявлено (ЧСС 75 в мин, АД 110/80 мм рт. ст.). Печень у края реберной дуги. Лимфатические узлы и селезенка не пальпируются. В общем анализе крови: лейкоцитоз (12,3 тыс/мкл) с нормальной лейкоцитарной формулой. В биохимическом анализе крови: повышение КФК — 1866 Ед/л (N 24–195 Ед/л) и ЛДГ — 350,3 Ед/л (N 135–225 Ед/л) при нормальных значениях печеночных ферментов, билирубина, белковых фракций, уровня глюкозы, мочевины, креатинина. Иммунологическое исследование крови выявило наличие антител к Jo-1 > 200 Ед/мл (N < 25,0 Ед/мл) и к САНСА (анти-PR3) — 30,7 Ед/мл (N < 5,0 Ед/мл), а также повышение высокочувствительного СРБ до 14 мг/л (N до 5,0 мг/л); тесты на РФ, АНФ, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, рАНСА, анти-Scl-70, анти-RNP-70, анти-Centr.B — отрицательные; уровни С3- и С4-фракций комплемента в норме (см. табл. 3).

Электронейромиографическое исследование проведения по периферическим нервам рук и ног не выявило признаков сенсорной и моторной нейропатии; электромиографическое (ЭМГ) исследование скелетных мышц игольчатыми электродами (см. табл. 3) выявило признаки текущего генерализованного процесса, с преимущественным вовлечением проксимальных мышц плечевого пояса и бедер в виде снижения средней длительности больше чем на 12% относительно нормы, снижения средней амплитуды потенциалов двигательных единиц

Таблица 4. Результаты ЭМГ-исследования пациентки с АСС до и после комбинированного лечения

Исследованная мышца	Параметры потенциалов двигательных единиц и выраженность спонтанной активности мышечных волокон до/после лечения			
	Средняя амплитуда, мкВ, [N = 500–1000]	Средняя длительность, мс; [N]	Полифазия, %; [N = 10 %]	ПФ и ПОВ, баллы
<i>Vastus lateralis dextra</i>	450/1280	7,7 / 12,4 [12,0 ± 1,4]	20 / 30	ПФ:3/0 ПОВ: 3/0 СРВЧ: 1
<i>Deltoideus dextra</i>	400/685	8,8 / 10,4 [11,4 ± 1,3]	45 / 45	ПФ: 3/0 ПОВ: 2/0
<i>Tibialis anterior dextra</i>	540/1097	9,3 / 11,3 [11,9 ± 1,4]	35 / 45	ПФ: 1/0 ПОВ: 0/0

Примечание. Баллы выраженности спонтанной активности: 0 — нет; 1 — редкие; 2 — малая; 3 — средняя

(ПДЕ), увеличения числа полифазных потенциалов, наличия спонтанной активности средней выраженности (в основном потенциалов фибрилляций и положительных острых волн). Выявленные нейрофизиологические изменения соответствовали первично-мышечному уровню поражения и не противоречили клиническому диагнозу ПМ (см. табл. 3, 4). При гистологическом исследовании биоптата четырехглавой мышцы бедра выявлена морфологическая картина, характерная для воспалительного поражения мышц (ПМ): вариабельность размеров мышечных волокон, некрозы, воспалительные инфильтраты в перемизии преимущественно из макрофагов, лимфоцитов и гистиоцитов; регенераторные признаки в виде цепочек ядер пролиферирующих волокон вдоль сарколеммы. Спирография выявила снижение диффузионной способности легких средней степени со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. табл. 2).

На основании полученных результатов был диагностирован ПМ с антисинтеазным синдромом, острого течения. У пациентки были выявлены анти-Jo-1-антитела, все большие и малые критерии АСС по J. Solomon и соавт. (см. табл. 1) [3, 5]. Полимиозит был диагностирован согласно критериям [1] на основании клинической картины (слабость проксимальных отделов мышц тазового пояса), повышения КФК (1866 Ед/л), типичной ЭМГ-картины и характерных морфологических изменений. Интерстициальное поражение легких — по результатам КТ органов грудной клетки. Диагноз АСС подтверждался наличием малых критериев: артриты и артралгии, «рука механика», синдром Рейно, а также наличием лихорадки (в анамнезе) и поражением сердца (желудочковая экстрасистолия, тахикардия) [3, 5]. Учитывая невозможность длительного приема больной высоких доз ГКС из-за сахарного диабета II типа, а также тяжелое и быстро прогрессирующее поражение легких, было решено постепенно снизить дозу ГКС (метипред с 16 мг/сут при поступлении до 7 мг/сут к концу наблюдения через 4 мес) и назначить комбинированную терапию циклофосфаном (в/в 1000 мг

каждые 2 нед, № 6 с последующим переходом на 200 мг 1 раз в неделю в/м) и мабтерой (ритуксимаб, в/в по 500 мг каждые 2 нед, № 4). Динамика лабораторных показателей на фоне проведенной комбинированной терапии приведена в табл. 3.

На фоне приема метформина (глюкофаж) в дозе 1700 мг/сут и снижения перорального метипреда уровень сахара крови оставался нормальным, несмотря на введение в качестве премедикации 250–500 мг метилпреднизолона (солу-медрол) перед каждой инфузией мабтеры и перед введением циклофосфана. Уже после введения первых 2000 мг циклофосфана у больной отмечалась нормализация уровня КФК, ЛДГ и СРБ. Полная деплеция CD19⁺-клеток (0% при N 6–19%) была достигнута после проведения 2 инфузий мабтеры по 500 мг. Через 1 мес после последнего введения мабтеры (на фоне приема 7 мг/сут метипреда и 200 мг/нед циклофосфана в/м) уровень антител к Jo-1 снизился в 4 раза, а также нормализовались значения сАНСА (см. табл. 2). Незначительное повышение уровня ЛДГ и СРБ на фоне терапии, вероятно, связано с относительно быстрым (в течение 1 мес) снижением дозы метипреда перорально (с 16 до 7 мг/сут). В дальнейшем эти показатели нормализовались без дополнительного лечения. Через 1 мес после курса комбинированной терапии при повторных ФВД и ЭМГ-исследованиях была выявлена достоверная положительная динамика: улучшились показатели ФВД (повторное исследование DLCO не проводилось по техническим причинам), увеличились значения средней амплитуды и длительности ПДЕ, исчезла спонтанная активность, что сопровождалось субъективным и объективным восстановлением силы мышц рук и ног до 5/5 баллов (см. табл. 2). Повторное КТ-исследование выявило полное восстановление картины легочного рисунка (см. рис. б, табл. 2). При этом отмечено незначительное снижение уровня IgG — с 13,9 до 7,5 г/л (N 8,0–17,0), не сопровождавшееся присоединением вторичных инфекционных осложнений.

Таблица 5. Мировой опыт использования ритуксимаба (РИ) у пациентов антисинтеазным синдромом [8–10, 12–18]

Автор	Число больных, пол (возраст, лет)	Клинические проявления АСС	Длительность наблюдения до терапии РИ	Терапия, предшествующая РИ	Схема введения РИ
J.E. Gottenberg и соавт. [8]	2				
	1 Ж (55)	ПМ + пузырьчатка	19 лет	ГХЛ, ВВИГ, МТХ	375 мг/м ² № 4
	1 Ж (53)	ПМ	6 лет	МТХ, АЗА, ВВИГ	375 мг/м ² № 4
O. Lambotte и соавт. [9]	1 Ж (52)	ПМ (МС 9/10), ИЗЛ (DLCO 93%)	5 лет	ПЗ, МТХ, АЗА, ВВИГ	375 мг/м ² № 4
L. Brulhart и соавт. [10]	1 Ж (57)	ДМ, артрит, кожные высыпания, ИЗЛ (DLCO 72%), aRo+	10 мес	ПЗ, МТХ	1000 мг № 2
E. Vandembroucke и соавт. [12]	1 М (47)	ПМ, ИЗЛ (ЖЕЛ 2,7 л, ОФВ ₁ 2,3 л), (+) aRo, АНФ, АЦЦП	3 мес	ПЗ, ЦФ	1000 мг № 2
F. Frikha и соавт. [13]	2				
	1 Ж (51)	ПМ (<i>mm. psoas et deltoideus</i> CM 3/5), полиартралгия	29 мес	ПЗ, АЗА, ВВИГ, ММФ	1) 1000 мг № 2 + 1000 мг № 1 (через 6 мес)
	1 Ж (19)	ПМ (<i>mm. psoas et deltoideus</i> CM 3/5), полиартралгия, ИЗЛ («матовое стекло» при КТ)	4 мес	ПЗ, ММФ	2) 1000 мг № 2
M. Sem и соавт. [14]	11 4 М (средний возраст 52) 7 Ж	ИЗЛ у 100%; ПМ у 4 из 10 (40%), ДМ у 6 из 10 (60%); мышечная слабость у 6 из 11 (55%); суставной синдром у 7 из 11 (64%); синдром Рейно у 5 из 11 (45%); «рука механика» у 3 из 11 (27%); 8 из 11 (73%) имели aRo+	Ме 24 (1,5–156) мес	ПЗ (n = 11), ЦФ (n = 7), АЗА (n = 4), ЦСА (n = 4), ВВИГ (n = 1), ТАК (n = 2), без цитостатиков (n = 3)	1000 мг № 2 (n = 8) 700 мг № 2 (n = 1) 375 мг/м ² № 4 (n = 2)
E.M.A. Ball и соавт. [15]	1 М (37)	ПМ (CM 3/5 в сгибателях бедра), ИЗЛ	7 лет	ПЗ, АЗА, МТХ, ММФ, ЦСА, ВВИГ, ФНО- α -блокаторы (инфликсимаб, адалимумаб)	500 мг № 6
I. Marie и соавт. [16]	7 4 М (средний возраст 57) 3 Ж (средний возраст 47)	У всех ИЗЛ по данным КТ (Ме ФЖЕЛ 66 (35–76)%, Ме DLCO 39 (20–57)%; ПМ — у 6, ДМ — у 1 (Ме МС 57,5 (45–73) баллов из 88); артралгии/ артриты — у 5 из 7; синдром Рейно — 3 из 7; «рука механика» — у 4 из 7	Ме 12 (8–60) мес	ПЗ (n = 7), ЦФ (n = 5), АЗА (n = 7), ВВИГ (n = 5), ММФ (n = 3)	1000 мг № 2 + через 6 мес 1000 мг № 1
V. Limaye и соавт. [17]	1 Ж (32)	ДМ, «рука механика», ИЗЛ (DLCO 34%)	18 мес	ПЗ, АЗА, ВВИГ, ЦСА,	500 мг № 4
H.S. Kulkarni и соавт. [18]	1 М (59)	ИЗЛ (ОДН на фоне ИВЛ; по данным КТ прогрессирующий фиброз, по всем легочным полям «матовое стекло», увеличение ЛУ средостения, тяжелая легочная гипертензия), анти-ЕJ (+), лихорадка, «рука механика»	3 года	ПЗ, ЦФ	1000 мг № 1 + ЦФ 500 мг № 1

Примечание. АЗА — азатиоприн; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду; ВВИГ — в/в иммуноглобулин; ГХЛ — гидроксихлорохин; Ж — женщины; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КФК — креатинфосфокиназа; ЛУ — лимфатический узел; М — мужчины; Ме — медиана; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат; НД — нет данных;

Эффективность РИ (длительность эффекта, мес)	КФК, Ед/л до/после РИ (норма < 150)	Титр Анти-Jo-1 до/после РИ	Доза <i>per os</i> в сутки до/после РИ	Деплеция CD19+ -клеток	Побочные эффекты	Срок обострения после РИ, мес
Частичный ответ (4)	252/119	+/+	20/18 мг (5 мес)	НД	Нет	4
Полный ответ, нормализация СМ (4)	1364/93	+/+	20/10 мг (к 7 мес)	НД	Нет	Нет
Значительное улучшение на 4-й мес (МС 2/10, DLCO 93%)	1360/норма	+/+	25/8 мг (через 12 мес)	НД	Нет	Нет
Полный ответ (нормализация СМ, СРБ, МРТ-картины мышц, легких по данным КТ, aRo 200/113 Ед/л)	8274/128 (через 6 мес после курса)	214/113 (норма < 20 Ед)	30 мг/7,5 мг (на 6-й мес)	82/+	Инфекция мочевых путей	8
Частичный ответ (ИЗЛ: уменьшение потребности в кислороде, при КТ «матового стекла», стабилизация фиброза, ЖЕЛ 3,56 л, ОФВ ₁ 2,7 л; увеличение СМ; нормализация СРБ, СОЭ, ЛДГ)	450/150	+/+	30/10 мг (к 3 мес)	НД	Нет	Нет
Полный ответ (нормализация СМ, нет артралгий)	3296/норма	+/НД	60/10 мг	НД	Нет	10, после 3-го введения
Частичный ответ (СМ в норме, уменьше- ние «матового стекла» при КТ)	5051/норма		60 мг/7 мг (к 9 мес)			14, после 3-го введения
Улучшение (6): 1) По данным КТ регрессия «матового стекла» у 4 из 9 (44%) после 1 курса, еще у 1 уменьшение после 2-го курса (11%) 2) Увеличение ОФВ ₁ ≥ 10% у 6 из 10 (60%), DLCO ≥ 15% у 3 из 9 (33%); 3) Увеличение СМ у 2 из 3 больных	>N у 5 из 10/норма у 3 из 5 (60%)	(+) у 10 из 11/(-) у 2 из 10 (20%)	Ме 20 (0–80) мг/ Ме 11,25 (0–40) мг	НД/более 90% снижение CD19+ у 7/7	1 паци- ент умер от присо- единения <i>P. Jirovecii</i> ; у 1 инфу- зионная реакция в виде эритемы	6, у 1 паци- ента
Частичный ответ после 1 курса (нормали- зация СМ), полный ответ — после 2-го курса	5600/1800/N (норма через 6 нед после 2-го курса)	+/НД	20 мг/НД (после 2-го курса — пол- ная отмена ПЗ)	НД	Нет	6
Частичный ответ через 12 мес 1) ИЗЛ: увеличение ФЖЕЛ 74 (57–108)% и DLCO 59 (49–72)%; улучшение по дан- ным КТ у 5 из 7, у 2 из 7 — без отрица- тельной динамики; 2) увеличение СМ до 79/88 (66–88) баллов; у всех исчезли кожные изменения; 3) купировался суставной синдром у 1 из 5, улучшился у 4 из 5	Ме 907 (149–21460) Ед/л/Ме 196 (35–711) Ед/л	У 100% (+) Ме 412 (77–479) Ед/мл/Ме 87 (54–316) Ед/мл	Ме 20 (7–30) мг/ Ме 9 (3–15) мг	НД/(+) у 100%	Нет	Нет
Частичный ответ (DLCO стабильное, нормализация СМ, исчезновение «руки механика»)	12000/N (через 3–6 мес после курса)	+/НД	20 мг/НД (после 3 кур- сов — пол- ная отмена ПЗ)	+	Нет	10
Положительная динамика через 1 нед (исчезновение «матового стекла», восста- новление самостоятельного дыхания)	—/—	—/—	НД/НД	НД	Нет	Нет

ОДН — острая дыхательная недостаточность; ПЗ — преднизолон; СМ — сила мышц; ТАК — такролимус; ЦСА — циклоспорин А; ЦФ — циклофосфан; aRo — антитела к Ro/SS-A; DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Обсуждение

АСС относится к редким состояниям и встречается в среднем у 12–19 % больных ПМ/ДМ [3, 5], что обуславливает отсутствие единых рекомендованных схем его лечения. Преднизолон (в дозе 1 мг/кг/сут) остается препаратом 1-й линии в лечении данного заболевания, обеспечивающим ремиссию в 25–68 % случаев, однако обострения болезни отмечаются у 6–43 % пациентов [1, 2]. Циклофосфамид обычно назначают в виде пульс-терапии в/в по 1 г/м² тела 1 раз в месяц, также используют азатиоприн (2,5 мг/кг/сут), метотрексат (0,3 мг/кг/сут) и циклоспорин (3 мг/кг/сут). Следует отметить, что в литературе нет данных по контролируемым исследованиям эффективности моно- или комбинированной терапии перечисленных препаратов.

Известно, что при ПМ в мышечном биоптате преобладают CD8⁺-Т-лимфоциты и макрофаги, отсутствуют признаки иммунокомплексного васкулита, более характерного для ДМ [1, 9, 11, 19]. Наличие высоких титров специфических анти-Jo-1-антител, гипер-γ-глобулинемии, а также повышенный уровень В-клеточного активирующего фактора (BAFF) у пациентов с АСС в отличие от больных с идиопатическими формами ПМ/ДМ без антисинтеазных антител свидетельствует о гиперактивации В-клеточного звена иммунитета, что является точкой приложения ритуксимаба, чем и доказывается его эффективность [19, 20].

На сегодняшний день, по данным мировой литературы, имеется описание всего 28 пациентов АСС (табл. 5), которые получали ритуксимаб [8–10, 12–18]. Все пациенты, получившие ритуксимаб, имели достаточно длительный анамнез заболевания, у большинства отмечали интерстициальное поражение легких, а также резистентность к терапии ГКС, цитостатиками или комбинированному лечению (ГКС и цитостатики + внутривенный иммуноглобулин), в некоторых случаях наблюдались обострения на фоне снижения дозы пероральных ГКС.

Схемы введения ритуксимаба были стандартными (по 1000 мг каждые 2 нед № 2 или по 500 мг каждую неделю № 4). У 7 (70 %) из 10 пациентов с АСС, получавших ритуксимаб [8–10, 12, 13, 15, 17, 18] было отмечено уменьшение выраженности мышечного, суставного синдрома, а также легочных проявлений, наблюдавшиеся через 3–6 мес терапии. У всех пациентов удавалось снизить дозу ГКС до минимального уровня (5–10 мг/сут). По данным проспективного исследования I. Marie и соавт. [16], у 7 пациентов с АСС отмечалась положительная динамика со стороны легких (улучшение КТ-картины отмечено у 5 из 7 больных), а также полное восстановление мышечной силы у 2 из них (см. табл. 5).

Большинство авторов указывают на то, что несмотря на положительный эффект лечения уровень анти-Jo-1-антител оставался высоким [8–10, 12, 13].

Снижение титра анти-Jo-1 больше чем в 4 раза отмечено лишь в работе I. Marie и соавт. [16], а их полное исчезновение показано в исследовании M. Sem и соавт. [14] у 20 % больных. L. Vruhart и соавт. [10] высказали предположение о возможной корреляции между хорошей эффективностью ритуксимаба при АСС со снижением анти-Jo-1-антител и достижением деплеции В-лимфоцитов в периферической крови, что требует в дальнейшем углубленного изучения и статистического подтверждения.

В 7 из 10 исследований в среднем через полгода (от 4 до 14 мес) после последнего введения ритуксимаба на фоне снижения ГКС до низких доз наблюдался рецидив заболевания, который хорошо купировался повторным курсом ритуксимаба. F. Frikha и соавт. и I. Marie и соавт. [13, 16] независимо от того, развивались ли обострения у пациентов или нет, вводили им поддерживающие дозы ритуксимаба (1000 мг, № 1) через 6 мес, что давало или стойкий эффект [16], или отодвигало сроки развития обострения на 10–14 мес относительно последнего курса [13]. В случаях недостаточного эффекта после 1 курса терапии при проведении повторных курсов (по 2000 мг) или в поддерживающих дозах (500–1000 мг) удавалось достичь полного ответа [14, 15].

В представленном нами случае применение стандартной терапии высокими дозами ГКС было ограничено высоким риском декомпенсации сахарного диабета. Принимая во внимание острое начало болезни, быстро прогрессирующее поражение легких, частую торпидность АСС к комбинированной терапии ГКС и цитостатиками, высокий риск обострения основного заболевания на фоне вынужденного снижения дозы метипреда, мы приняли решение использовать ритуксимаб в комбинации с высокими дозами циклофосфана. Последний был выбран в качестве базисного препарата, так как известна его антифиброзная активность в отношении интерстициального заболевания легких, а также способность влиять как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет [22].

Значительное улучшение (практически полная ремиссия) у пациентки было достигнуто уже через 1 мес после проведения комбинированной терапии с применением ритуксимаба, что проявлялось 4-кратным снижением уровня анти-Jo-1-антител, практически полным исчезновением интерстициальных изменений по данным повторной МСКТ, нормализацией показателей ФВД, уровней КФК, ЛДГ, СРБ, восстановлением мышечной силы и нормализацией параметров ПДЕ с исчезновением спонтанной активности по данным игольчатой ЭМГ (см. табл. 2, 4; рисунок). В представленном случае деплеция CD19⁺-клеток была достигнута уже после введения 1000 мг ритуксимаба (мабтеры). Комбинация циклофосфана и ритуксимаба, по данным литературы, может быть достаточно эффективной. Так, у больного с АСС и тяжелым интер-

стициальным поражением легких, осложнившимся развитием острой дыхательной недостаточности и находившимся на ИВЛ, эта комбинация, даже с редуцированной дозой циклофосфана, уже через 1 нед после начала терапии привела к заметному улучшению с восстановлением самостоятельного дыхания и исчезновением по данным КТ участков пониженной плотности легких по типу «матового стекла» при КТ [18].

У пациентки в нашем наблюдении еще до лечения были выявлены повышенные антитела к протеиназе-3 (сANCA) методом ИФА, которые на фоне лечения пришли в рамки нормальных значений (см. табл. 2). В литературе имеются описания случаев обнаружения антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) при ДМ/ПМ [23], особенно это касается рANCA [24]. Антитела к PR-3 считаются высокоспецифичными для ANCA-ассоциированных васкулитов, в первую очередь гранулематоза Вегенера [25], однако изредка (до 3%) могут обнаруживаться и при других заболеваниях [23].

У описанной нами пациентки в конце курса комбинированного лечения наблюдался незначительный дефицит поликлонального IgG (см. табл. 2), сохранявшийся в течение месяца после окончания терапии. Нужно отметить, что как ритуксимаб, так и циклофосфан могут вызывать обратимый дефицит иммуноглобулинов [21, 25], который в данной ситуации был

обусловлен синергизмом их действия. Учитывая отсутствие у больной признаков присоединения вторичной инфекции и тенденцию к нормализации уровня IgG, необходимости заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина не было. В исследованиях L. Vulliamy и соавт. [10] и M. Sem и соавт. [14] показано, что ритуксимаб в качестве монотерапии не влиял на уровень IgG в течение всего периода наблюдения (от 6 до 12 мес).

Переносимость терапии ритуксимабом у больных АСС обычно удовлетворительная. За исключением 1 летального исхода через 3 мес после монотерапии ритуксимабом вследствие присоединения вторичной инфекции у больного с острым течением АСС [14], лишь у 1 больного встречались неосложненная инфекция мочевых путей и синусит [10]. Тяжелых побочных реакций в литературе больше описано не было.

Таким образом, представленный нами случай успешной терапии АСС в совокупности с опытом зарубежных исследователей демонстрируют эффективность ритуксимаба в терапии этого тяжелого аутоиммунного заболевания. Однако схемы лечения, необходимость в комбинации с другими цитостатиками при обострениях, поддерживающие дозы препарата, особенно в случае монотерапии, требуют уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Антелава О.А. Идиопатические воспалительные миопатии. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 502–17.
- Антелава О.А., Тарасова Г.М., Сажина Е.Г. и др. Антисинтетазный синдром — наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Совр ревматол 2009; 4:54–8.
- Solomon J., Swigris J.J., Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol 2011;37:100–9.
- Katzap E., Barilla-LaBarca M.L., Marder G. Antisynthetase syndrome. Curr Rheumatol. Rep., 2011;13:175–81.
- Антелава О.А., Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. и др. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. РМЖ 2009;21:1443.
- Labirua A., Lundberg I.E. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. Curr Opin Rheumatol 2010;22:633–8.
- Marie I., Hachulla E., Hatron P.Y. et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 2001; 28:2230–7.
- Gottenberg J.E., Guillevin L., Lambotte O. et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann. Rheum. Dis 2005;64: 913–20.
- Lambotte O., Kotb R., Maigne G. et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. J. Rheumatol 2005; 32:1369–70.
- Brulhart L., Waldburger J.M., Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:974–5.
- Берлит П. Неврология. Справочник. Пер. с нем. Под ред. А.Ю. Емельянова. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 466–71.
- Vandenbroucke E., Grutters J.C., Altenburg J. et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Rheumatol Int 2009;29:1499–502.
- Frikha F., Rigolet A., Behin A. et al. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1 antibodies: a report of two cases. Rheumatol (Oxford) 2009;48:1166–8.
- Sem M., Molberg O., Lund M.B. et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. Rheumatol (Oxford) 2009;48:968–71.
- Ball E.M.A., Savage E.M., Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. Rheumatol (Oxford) 2010; 49:1013.
- Marie I., Dominique S., Janvresse A. et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. Respir Med 2012;106:581–7.
- Limaye V., Hissaria P., Liew C.L. et al. Efficacy of rituximab in refractory antisynthetase syndrome. Intern Med J 2012;42:4–7.
- Kulkarni H.S., Aggarwal R. Successful treatment of acute respiratory failure using rituximab and cyclophosphamide as a combination immunosuppressive regimen in a ventilator-dependent patient having antisynthetase syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A5661.
- Антелава О.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 178–89.
- Krystufková O., Vallerskog T., Helmers S.B. et al. Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory

myopathies [abstract]. *Ann. Rheum Dis* 2009;68:836–43.

21. Engel P, Gómez-Puerta J.A., Ramos-Casals M. et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev* 2011;63:127–56.

22. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., Клюквина Н.Г. Базисные противовоспалительные препараты (в том числе цитотоксические препараты). *Ревматология*.

Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.

М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, 219–222.

23. Tsiveriotis K., Tsirogianni A., Pipi E. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies testing in a large cohort of unselected Greek patients. *Autoimmune Dis* 2011;626495,9. (опубликовано онлайн 3 мая 2011).

24. Haghghi A., Forghanizadeh J., Bagher Owlia M. et al. Antineutrophil

cytoplasmic antibody (ANCA) in connective tissue diseases. *J Indian Acad Clin Medic* 2005;6:216–9.

25. Schönermarck U., Lamprecht P., Csernok E. et al. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatol (Oxford)*;2001; 40:178–84.

Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов

В.П. Федотов¹, С.А. Курбатов¹, Е.А. Иванова², Н.М. Галеева², А.В. Поляков²

¹Воронежская медико-генетическая консультация, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Наследственные миотонические синдромы (НМС) — группа генетически гетерогенных заболеваний ионных каналов хлора и натрия (каналопатии), с выраженным клиническим полиморфизмом и высокой распространенностью в популяции. Дифференциальная диагностика НМС в ранней стадии до настоящего времени составляет проблему для клиницистов. В работе предпринята попытка на основе клинико-электромиографического исследования 2 групп больных с врожденной миотонией Томсена и Беккера (n = 45) и с дистрофической миотонией 1-го типа (n = 39), верифицированных ДНК-анализом генов CLCN1 и DMPK, выработать информативные дифференцирующие критерии. Наряду с клиническими симптомами таковыми могут выступать величина декремента амплитуды М-ответа при ритмической стимуляции n. ulnaris и длительность миотонических разрядов при игольчатой электромиографии m. tibialis anterior.

Ключевые слова: врожденная миотония Томсена/Беккера, дистрофическая миотония 1-го типа, стимуляционная и игольчатая электромиография, миотонические разряды, декремент амплитуды М-ответа, диагностика, дифференциальная диагностика, мутации генов CLCN1 и DMPK

Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes

V.P. Fedotov¹, S.A. Kurbatov¹, E.A. Ivanova², N.M. Galeeva², A.V. Polyakov²

¹Voronezh Medical Genetic Counseling Center, Voronezh Regional Clinical Hospital One;

²Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Hereditary myotonic syndromes (HMS) are a group of genetically heterogeneous diseases of the chlorine and sodium ion channels (channelopathies) with evident clinical polymorphism and high prevalence in the population. The differential diagnosis of early-stage NMS poses a challenge to clinicians to this day. The investigation has attempted to elaborate informative differentiating criteria on the basis of a clinical and electromyographic study of 2 groups of patients with hereditary Thomsen or Becker myotonia (n = 45) and myotonic dystrophy type 1 (n = 39) verified by DNA analysis of the CLCN1 and DMPK genes. Along with the clinical symptoms, there may be the value of M-response amplitude decrement in rhythmic stimulation of the n. ulnaris and the duration of myotonic discharges at pin electromyography of the m. tibialis anterior.

Key words: congenital Thomsen/Becker myotonia, myotonic dystrophy type 1, stimulation and pin electromyography, myotonic discharges, M-response amplitude decrement, diagnosis, differential diagnosis, mutations in the CLCN1 and DMPK genes

Введение

Наследственные миотонические синдромы (НМС) — группа генетически гетерогенных заболеваний ионных каналов хлора и натрия (каналопатии), характеризующиеся повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон, проявляющиеся миотоническими феноменами с постоянной или транзиторной слабостью скелетной мускулатуры. В современной классификации НМС представлены различными генетическими формами дистрофических (ДМ) и недистрофических миотоний (НДМ) (рис. 1).

Самая распространенная форма НДМ — врожденная миотония (ВМ), которая включает миотонии Томсена и Беккера с распространенностью от 0,2 до 7,3 на 100 тыс. населения [1]. Происхождение миотонии Томсена и Беккера обусловлено мутациями в гене хлорного канала *CLCN1* (локус 7q35) [2]. ВМ клинически

проявляются генерализованными миотоническими феноменами, гипертрофией скелетной мускулатуры, транзиторной слабостью, дебютом в раннем возрасте, стационарным течением и благоприятным прогнозом [3–10]. Анализ гена *CLCN1* выявляет разные типы мутаций (миссенс, нонсенс, делеции, инсерции и др.), которые у больных с миотонией Томсена представлены в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования — АД), а у больных с миотонией Беккера в компаунд-гетерозиготном или в гомозиготном (аутосомно-рецессивный тип — АР) [2, 11–18]. Больные с миотониями Томсена и Беккера имеют однотипные клинические проявления, различаясь лишь степенью их выраженности, хотя еще в «догенетический период» неврологами они уже признавались как самостоятельные нозологические формы. В то же время другими авторами длительное время обсуждался вопрос, являются ли ВМ



Рис. 1. Классификация наследственных миотонических синдромов [Mankodi A. Review Article: Myotonic disorders. *Neurology India* 2008;56; 298–304 (с модификацией)]

Томсена и ДМ разными заболеваниями или стадиями одного и того же страдания [19]. Со времени установления молекулярно-генетической природы НМС, картирования и клонирования причинных генов полемика по этим вопросам прекратилась, перейдя в практическую плоскость доступности ДНК-диагностики. Однако оптимизация поиска и проведение ДНК-анализа генов в каждом конкретном случае — непростая задача, требующая выработки четких клинико-электронейромиографических критериев для НМС, особенно в дебютной стадии заболевания.

ДМ Штейнерта–Баттена–Россолимо (ДМ 1-го типа, ДМ1) — самая распространенная форма среди НМС с частотой от 2,1 до 14,3 на 100 тыс. населения и АД-типом наследования [20–22]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов (СТГ) [23], с увеличением числа которых в ряду поколений в семье заболевание дебютирует в более раннем возрасте (феномен антиципации), иногда даже

с рождения (врожденная форма — СТГ-повторов более 1000), часто с умственной отсталостью и психическими нарушениями [24]. ДМ1 относится к полисистемным заболеваниям, характеризующимся выраженным клиническим полиморфизмом, дебютом преимущественно на 2–3-м десятилетии, неуклонным медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом [7, 20, 21, 25].

Значительно более редкая форма — ДМ 2-го типа, или проксимальная миотоническая миопатия (PROMM) — также обусловленная динамической мутацией в виде экспансии СТГ-повторов в гене *Zinc finger protein 9 (ZNF9)* в локусе 3q21 с АД-типом наследования. Заболевание характеризуется миалгиями, слабостью и последующим развитием атрофий преимущественно в проксимальных группах мышц нижних конечностей, дебютом на 3–4-м десятилетии, разнообразной внесмышечной патологией, но более благоприятным прогнозом по сравнению с ДМ1 [26].

Клинически ДМ1 проявляется как мышечными нарушениями (прогрессирующая слабость и атрофии

краниальной мускулатуры, слабость мышц шеи, вялые дистальные парезы рук и ног, а также миотонические феномены с преобладанием в мышцах дистальных отделов рук), так и внемышечной патологией: ранняя катаракта, эндокринные проявления в виде бесплодия и азооспермии у мужчин, нарушение менструального цикла и невынашивание беременности, вегетативные расстройства, нарушения сердечного ритма и проводимости, кардиомиопатия, изменения личности, а также эмоционально-волевой сферы (апатия, безынициативность), реже снижение интеллекта [3–7, 20, 21, 25, 27].

В развернутой стадии заболевания с полным набором симптомов диагностика ДМ1 не представляет затруднений. Однако в дебюте, когда еще отсутствуют явные атрофии мышц и внемышечные симптомы, а клиническая картина ограничивается только миотоническими задержками, а также у асимптомных носителей мутаций *DMPK* в семьях больных, для верификации диагноза необходимо проведение электронейромиографии (ЭНМГ), включая методы игольчатой и стимуляционной электромиографии (ЭМГ). Только игольчатая ЭМГ позволяет зафиксировать патологическую возбудимость мембраны мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) высокой частоты (20–150 Гц) с падением амплитуды и частоты составляющих разряд потенциалов [5]. МР являются облигатным диагностическим признаком НМС и обнаруживаются даже у клинически интактных носителей причинной генной мутации.

Для НДМ не характерно развитие парезов конечностей и мышечных атрофий в отличие от больных с ДМ1, у которых вялые дистальные парезы рук и ног служат главной причиной инвалидизации. Тем не менее, у больных с НДМ (форма Томсена, Беккера) специфическими симптомами могут выступать исходная неловкость и мышечная слабость в кистях, обусловленная типичными миотоническими задержками и исчезающая после нескольких повторных произвольных сокращений мышц. Симптом получил наименование «транзиторная слабость», а уменьшение выраженности миотонии при повторных мышечных сокращениях — «феномен вработывания». Транзиторная слабость отсутствует у больных с ДМ1, а слабость в мышцах кисти остается неизменной даже после уменьшения миотонических проявлений. Наличие транзиторной слабости у больных с НДМ связывали с дебютом ДМ1, что затрудняло дифференциальную диагностику, приводило к неверным нозологическим трактовкам и неадекватным генетическим прогнозам в семьях пробандов [19]. Все это послужило поводом к необходимости выработки объективных критериев наличия или отсутствия транзиторной слабости. Проведение теста с ритмической стимуляцией (РС) с частотой 10–60 Гц у больных с НМС выявило декремент М-ответа с восстановлением его амплитуды после тетанизации. Кро-

ме того, при проведении РС у больных с НМС на примере мышц кисти, иннервируемых локтевым нервом, выявляется зависимость между величиной декремента амплитуды М-ответов и выраженностью транзиторной слабости [28–30]. Выявленный декремент М-ответа при РС в генотипированной группе больных с НДМ объясняется нарушением функции хлорных каналов. Таким образом, декремент амплитуды М-ответов может быть информативным показателем в алгоритме диагностического поиска мутаций в гене хлорного канала у пациентов с НМС [31].

По данным литературы, результаты РС у больных с НМС имеют неоднородный и разнонаправленный характер, что, скорее всего, связано с разнородностью и малочисленным составом исследованных групп пациентов [28–31]. Выявленный внутрисемейный клинический полиморфизм и нередко «перекрывающиеся» фенотипы больных с НМС затрудняют поиск мутаций в причинных генах. Попытки создания алгоритма нозологической и генетической диагностики НМС предпринимались неоднократно [8, 25, 26, 30]. В доступной отечественной литературе мы не обнаружили исследований и описания случаев клинического использования ЭНМГ с тестами РС в генотипированных группах больных с НМС.

Цель исследования — поиск клиничко-электромиографических критериев для дифференциальной диагностики разных форм миотонии, верифицированных молекулярно-генетическими методами диагностики.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 123 семьи (155 больных с НМС) из регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний Воронежской медико-генетической консультации. Набор больных проведен на базе Воронежской ОКБ № 1 в период с 1982 по 2012 г. Объем диагностики: стандартизированное неврологическое обследование, клиничко-генеалогический анализ родословной, молекулярно-генетическое тестирование причинных генных мутаций (при семейных случаях — с обследованием облигатных и вероятных носителей мутантных аллелей). Стандартная ЭНМГ-диагностика проведена 155 больным с разными формами НМС.

Молекулярно-генетическое исследование проведено 84 больным с НМС на базе Лаборатории ДНК-диагностики ФБГУ МГНЦ РАМН с использованием метода прямого секвенирования генов хлорного и натриевого каналов, а также определения числа СТG-повторов в гене *DMPK*. По результатам ДНК-диагностики больные были разделены на 2 основные группы: ВМ и ДМ1.

У 45 (54%) больных с ВМ выявлены мутации в генах хлорного и натриевого каналов в гетеро- и гомозиготном состоянии, а у 39 (46%) больных с ДМ1 выявлена экспансия тринуклеотидных СТG-повторов (более 50)

в гене *DMPK*. Молекулярно-генетические исследования ДНК больных с НМС позволили установить генотипы и верифицировать типы наследования в спорадических случаях, что важно для медико-генетического консультирования в семьях по прогнозу здоровья потомства.

В группе ВМ 26 (74%) пробандов были единственными пораженными членами семьи (спорадические случаи). По данным клинико-генеалогического анализа АД-тип наследования установлен только в 2 (6%) случаях миотонии Томсена, АР-тип наследования — у 7 (20%) пациентов с миотонией Беккера, из которых 4 больных имели мутации гена *CLCN1* в гомозиготном состоянии, а 3 были компаунд-гетерозиготными носителями мутаций. Анализ гена *CLCN1* в спорадических случаях ВМ позволил выявить мутации у 3 больных в гетерозиготном состоянии, у 6 — в гомозиготном, у 17 — в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволяет заключить, что АР-форма миотонии Беккера преобладает как в семейных, так и спорадических случаях ВМ. В целом на нее приходится 87% больных с ВМ.

В группе больных ДМ1 у всех 39 пробандов выявлена экспансия СТG-повторов в гене *DMPK* в гетерозиготном состоянии, как в 14 (70%) семейных случаях ($n = 33$), так и в 6 (30%) спорадических случаях.

Клинико-ЭНМГ-исследования проведены в соответствии с протоколом 84 больным с НМС с верифицированным молекулярно-генетическими методами диагнозом. Мышечная сила в сгибателях кистей исследовалась кистевым динамометром ДРП-90 с диапазоном измерения 10–90 кг и ДРП-30 с диапазоном измерения 5–30 кг. Снижение силы устанавливалось при величинах < 30 кг для мужчин и < 20 кг для женщин. Наличие транзиторной слабости оценивалось по нарастанию силы на 10 кг и более по сравнению с результатом первоначальной пробы. Через 10 мин отдыха после определения исходной силы пациент производил форсированное сжатие кисти в кулак, что позволяло определить степень увеличения силы.

Миотонические феномены (активная миотония) оценивались по выраженности механической и активной миотонии («мышечный валик» при перкуссии дельтовидной мышцы, задержка открывания глаз, рта, разжимания кистей рук после форсированного однократного произвольного сокращения). «Феномен врабатывания» оценивался по исчезновению или резкому уменьшению выраженности миотонии при повторных мышечных сокращениях.

ЭНМГ-исследование проводилось на электронной миографе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ). При игольчатой ЭМГ с использованием стандартного MultiMUP-анализа у каждого больного исследовалась передняя большеберцовая мышца. Рассчитывались средние длительность и амплитуда потенциалов двигательной единицы (ПДЕ), число полифазных ПДЕ, величины отклонений с использованием встроенных нормативных таблиц. При регистрации спонтанной

активности мышечных волокон в виде МР оценивалась их частота и длительность в миллисекундах (мс).

С целью выявления декремента амплитуды М-ответа и установления возможной корреляции его величины с феноменом транзиторной и постоянной слабости 34 больным с ВМ и 25 с ДМ1 была проведена РС с *n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)* по стандартному встроенному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывался в процентах, как отношение негативной фазы первого и последнего потенциалов М-ответа в серии. С целью выяснения стабильности выявляемого декремента у больных с НМС в динамике (с интервалом от нескольких недель до нескольких месяцев) проводилось повторное обследование по той же схеме.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика заболевания в исследованных группах больных с ВМ и ДМ1 представлена в табл. 1. Больные мужского пола преобладали в обеих группах, средний возраст на момент обследования не различался. Средний возраст дебюта заболевания у больных с ВМ составил $8,8 \pm 6,3$ года и статистически значимо отличался от такового в группе ДМ1 — $24,2 \pm 10,0$ года, когда первые симптомы проявлялись на 3–4-м десятилетии жизни пациентов (только у 7 больных ДМ1 дебютировала ранее 20 лет) ($p < 0,05$). У всех больных с ВМ заболевание манифестировало в раннем возрасте с мышечных задержек, в то время как больные с ДМ1 первоначально предъявляли жалобы на слабость в ногах и руках и только затем на затруднение расслабления мышц в кистях рук, при этом мышечная слабость была постоянной и с течением заболевания нарастала. Другие мышечные проявления (гипотрофии краниальных мышц и дистальных отделов рук и ног) меньше беспокоили больных с ДМ1.

При неврологическом осмотре у 36 (80%) из 45 больных с ВМ отмечалась гипертрофия всей скелетной мускулатуры, с преобладанием гипертрофии мышц бедер и голеней у 14 (39%) из них (рис. 2). Ни у одного больного не выявлена гипотрофия и/или слабость краниальных мышц. Напротив, грудиноключично-сосцевидные мышцы в группе ВМ были избыточно развиты в отличие от больных с ДМ1, у которых те же мышцы имели выраженную симметричную атрофию и слабость. Выраженная гипотрофия мышц кистей, предплечий, голеней выявлена у 27 (69%) больных с ДМ1 (рис. 3), нарушение походки по типу ступажа отмечалось у больных старше 40 лет. Только у 6 (17%) больных с ДМ1, преимущественно женщин (4/6), отмечены псевдогипертрофии голеней.

Больные с ВМ не предъявляли жалоб на слабость в руках и ногах, изменение походки, но отмечали затруднения при начале движения после пассивного

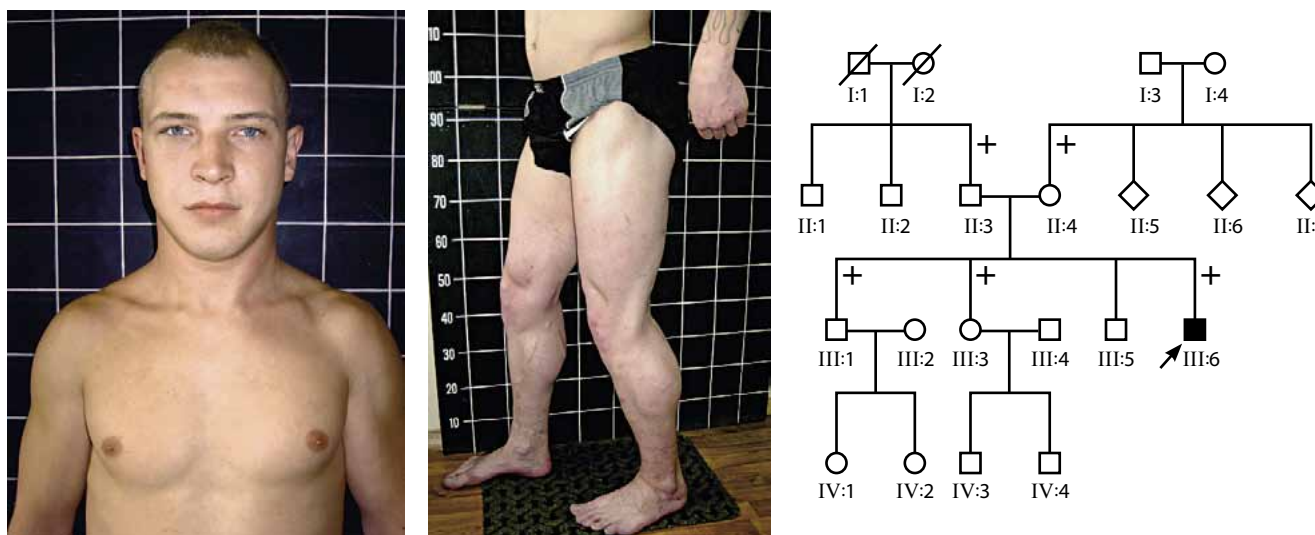


Рис 2. Типичные фенотипические проявления (гипертрофия скелетной мускулатуры без поражения мимических и жевательных мышц) у больного Д., 23 лет, с ВМ Беккера (мутация гена *CLCN1* *IvsI+3A>T* в гомозиготном состоянии). Здесь и на рис. 3: обозначения родословной: черные фигуры — больные члены родословной; белые фигуры — здоровые члены родословной; «+» — генотипированные члены родословной

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика генотипированных больных с наследственными миотоническими синдромами

Показатель	Врожденная миотония	Дистрофическая миотония
Всего генотипировано больных	45	39
Пол, муж/жен	35/10	23/16
Возраст дебюта, лет (M ± m)	8,8 ± 6,3	24,2 ± 10,0
Возраст при осмотре, лет (M ± m)	31,0 ± 11,8	38,1 ± 11,6
Гипотрофия и/или слабость краниальной мускулатуры, n (%)	0 (0)*	37 (95)*
Гипотрофия дистальных мышц, n (%)	0 (0)*	27 (69)*
Парез дистальной мускулатуры, n (%)	4 (9)*	29 (74)*
Гипертрофия мышц бедер и/или голеней, n (%)	36 (80)*	6 (17)*
Экстрамышечная патология, n (%)	2 (4,5)*	29 (74)*
Активная миотония:		
в круговых мышцах глаз, n (%)	26 (53)	2 (5)
в жевательных мышцах, n (%)	33 (74)	17 (43)
в мышцах кистей рук, n (%)	43 (96)	38 (97)
Перкуторные миотонические феномены, n (%)	44 (98)	8 (23)
Феномен «вработывания», n (%)	41 (91)*	3 (8)*
Транзиторная слабость, n (%)	12 (27)	0 (0)

* $p < 0,05$.

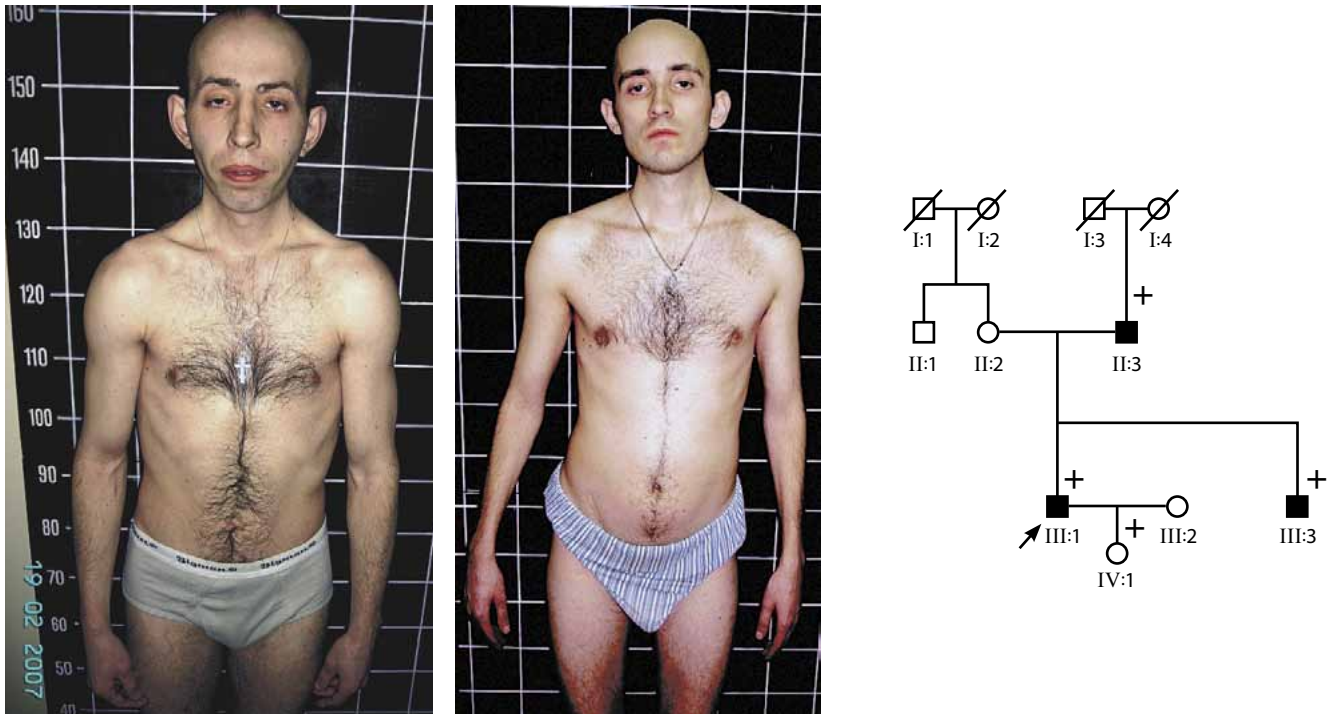


Рис. 3. Типичные фенотипические проявления ДМ-1 и родословная 2 больных братьев, 30 и 32 лет (птоз, гипотрофии *m. temporalis*, *m. masseter*, *m. sternocleidomastoideus*, мышц кистей и предплечий, лобное облысение). Генотипированные больные II:3; III:1; III:3 с экспансией тринуклеотидных повторов (CTG $n > 50$) в гене *DMPK*, у IV:1 в гене *DMPK* CTG-повторов $n < 50$.

отдыха, которые исчезали после повторных движений (феномен «вработывания»). Тем не менее при кистевой динамометрии у 3 мужчин с ВМ сила в кистях была < 30 кг, а у 1 больной < 8 кг. Транзиторная слабость (нарастание силы на 10 кг и более после феномена «вработывания») выявлена у 12 (27%) из 45 больных с ВМ. Ни у одного больного с ДМ1 нарастания силы в кистях после повторных сокращений не зарегистрировано, а феномен «вработывания» установлен только у 3 пациентов.

Миотонические феномены (активная и механическая миотония в скелетных мышцах) выявлена у всех больных с ВМ, при этом в 39 (87%) случаях она носила генерализованный характер, включая проксимальные, дистальные группы мышц конечностей, а также и краиниальные мышцы. Только 6 (13%) больных с ВМ не имели миотонических задержек в мимических и жевательных мышцах, у 5 (11%) пациентов миотония была флюктуирующей (т. е. не была постоянной).

В группе ДМ1 у всех больных отмечены выраженные признаки миотонических феноменов преимущественно в дистальных отделах рук, легкой активной миотонии у 2 больных в круговых мышцах глаз и у 8 (23%) из 39 выявлена механическая миотония в проксимальных группах мышц конечностей. Следует отметить, что степень миотонии у наблюдаемых больных ДМ1 не зависела от объема мышцы или слабости, сохранялась также и в гипотрофичных мышцах. Гипотрофия грудино-ключично-сосцевидных и жеватель-

ных мышц, а так же птоз, слабость круговых мышц глаз, рта, сгибателей шеи и дистальной мускулатуры установлены у 37 (95%) больных с ДМ1.

Внемышечная патология выявлена у 2 (4,5%) пациентов с ВМ в виде сахарного диабета (СД) 1-го типа у 1 больного и нарушения сердечного ритма с имплантацией искусственного водителя ритма у другого. В группе больных с ДМ1 внемышечные нарушения выявлены у 29 (74%) больных: катаракта у 9 (23%) пациентов, СД 2-го типа — у 2 (5%), лобный тип облысения — у 11 (48%) из 23 мужчин, бесплодие — у 5 (13%), в том числе азооспермия у 3 (13%) мужчин и невынашивание беременности (выкидыши) у 2 (12,5%) женщин, апатия — у 29 (74%), сочетанное и изолированное снижение интеллекта — у 8 (20,5%) пациентов. У пациентов с ДМ1 с ранним дебютом описанные нарушения были более выраженными.

ЭМГ-исследование игольчатými электродами (табл. 2) выявило спонтанную активность мышечных волокон в виде МР у всех 84 больным с НМС в большинстве исследованных мышц. Степень выраженности и частота МР существенно различалась в группах больных с ВМ и ДМ1. При этом не было установлено прямой корреляции между выраженностью клинических миотонических феноменов и частотой МР в исследованных группах. При генерализованной миотонии у больных с ВМ МР регистрировались как в проксимальных, так и в дистальных отделах рук и ног. МР всегда регистрировались у больных с ВМ и ДМ1 как спонтанно в покое,

так и при смещении игольчатого электрода в мышце, но у 4 (10%) асимптомных носителей ДМ1 единичные МР удавалось выявить только при смещении электрода.

Для оценки различий в спонтанной активности были проанализированы по длительности 241 МР в группе ВМ и 154 МР в группе ДМ1. У больных с ВМ в 87% случаев длительность МР была менее 1 с и в среднем составила 654 ± 462 мс, в то время как при ДМ1 95% проанализированных МР имели длительность больше 1 с (до 8280 мс), а средняя длительность составила 2772 ± 1628 мс. Эти показатели рассматриваемых групп достоверно различались (см. табл. 2, рис. 4), что согласуется с данными литературы [32].

Дистрофический характер изменений мышечных волокон оценивался при MultiMUP-анализе пара-

метров ПДЕ. Значительные отклонения в средней длительности ПДЕ в сторону их укорочения в среднем на $28,4 \pm 10,1\%$ от возрастной нормы были получены в группе больных ДМ1, главным образом в мышцах дистальных отделов рук и ног (см. табл. 2, рис. 5) [3], что хорошо согласовалось с выраженностью клинически выявленных мышечных атрофий, и только у 2 асимптомных носителей ДМ1 длительность ПДЕ не отличалась от нормы. Напротив, в группе больных с ВМ, хотя и была установлена тенденция к смещению гистограммы распределения длительностей ПДЕ в сторону малых величин, получаемые значения находились в пределах нормативных границ. Число полифазных ПДЕ на 1 исследованную мышцу в среднем составило $34,3 \pm 18,1\%$

Таблица 2. Результаты игольчатой и стимуляционной ЭНМГ у генотипированных больных с наследственными миотоническими синдромами

Показатель	Врожденная миотония	Дистрофическая миотония
Игольчатая ЭМГ <i>m. tibialis ant.</i>		
Число исследованных больных	45	39
Возраст на момент проведения исследования, лет ($M \pm m$)	$30,4 \pm 13,3$	$37,2 \pm 11,9$
Длительность МР, мс ($M \pm m$)	$654 \pm 462^*$	$2772 \pm 1628^*$
Число проанализированных МР (абс.)	241	154
Отклонение средней длительности ПДЕ от возрастной нормы, % ($M \pm m$)	$-8,3 \pm 10,3\%^*$	$-28,4 \pm 10,1\%^*$
Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ ($M \pm m$)	710 ± 260	718 ± 355
Число полифазных ПДЕ, ($M \pm m$)	$8,2 \pm 7,1\%^*$	$34,3 \pm 18,1\%^*$
Высокочастотная РС (50 Гц, 200 стимулов) <i>n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)</i>		
Число исследованных больных	34	25
Возраст на момент проведения исследования, лет ($M \pm m$)	$31,0 \pm 11,8$	$38,1 \pm 11,6$
Пациенты с декрементом амплитуды М-ответа, <i>n</i> (%)	34 (100)	15 (60)
Амплитуда первого М-ответа в серии, мВ ($M \pm m$)	$13,1 \pm 5,1$	$9,6 \pm 3,9$
Величина декремента ($M \pm m$)	$70,0 \pm 17,8\% *$	$32,7 \pm 13,5\% *$
Стимуляционная ЭНМГ		
СПИМ <i>n. ulnaris</i> (м/с)	$54,0 \pm 4,7$	$52,2 \pm 4,9$
СПИМ <i>n. peroneus</i> (м/с)	$46,7 \pm 4,2$	$41,6 \pm 3,1$

Примечание. СПИМ — скорость проведения импульсов по двигательным волокнам периферических нервов; * $p < 0,05$.

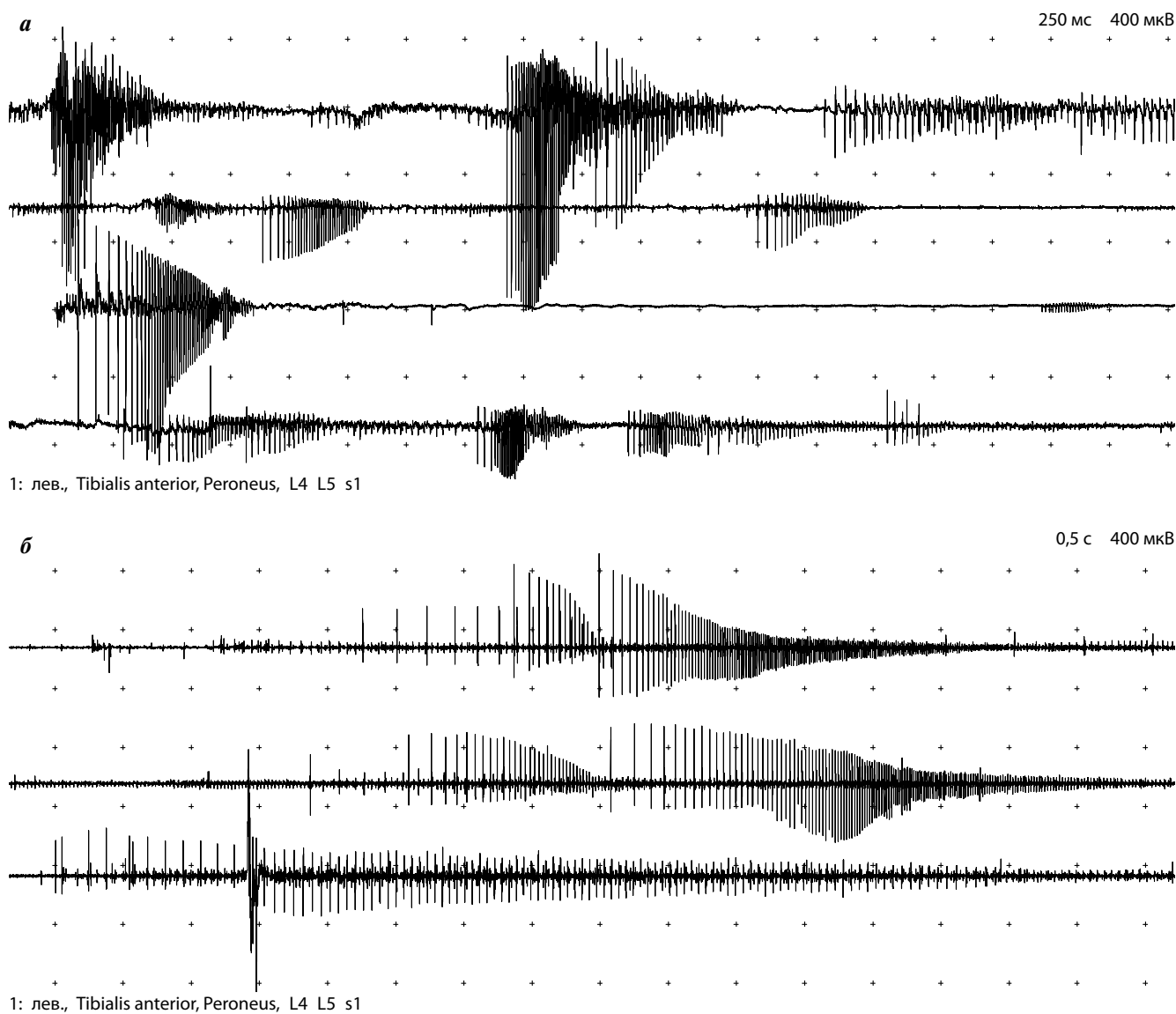


Рис. 4. Графики МР при исследовании спонтанной активности мышц методом игольчатой ЭМГ у больных с НМС:
 а — МР длительностью менее 1 с у больного Р., 17 лет, с ВМ (мутация с.2680С > Т (Arg894Stop) в гене CLCN1);
 б — МР длительностью более 1 с у больного А., 46 лет, с ДМ-1

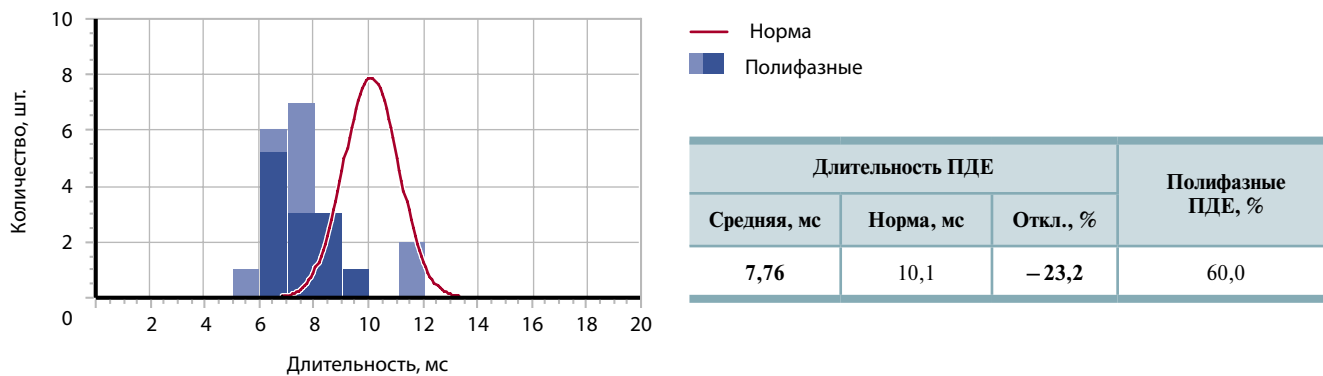


Рис. 5. Гистограмма распределения длительностей ПДЕ при ЭМГ-исследовании *m. tibialis anterior* у больного В., 18 лет, с ДМ-1: уменьшена средняя длительность ПДЕ и увеличено число полифазных ПДЕ, гистограмма смещена влево от нормального распределения

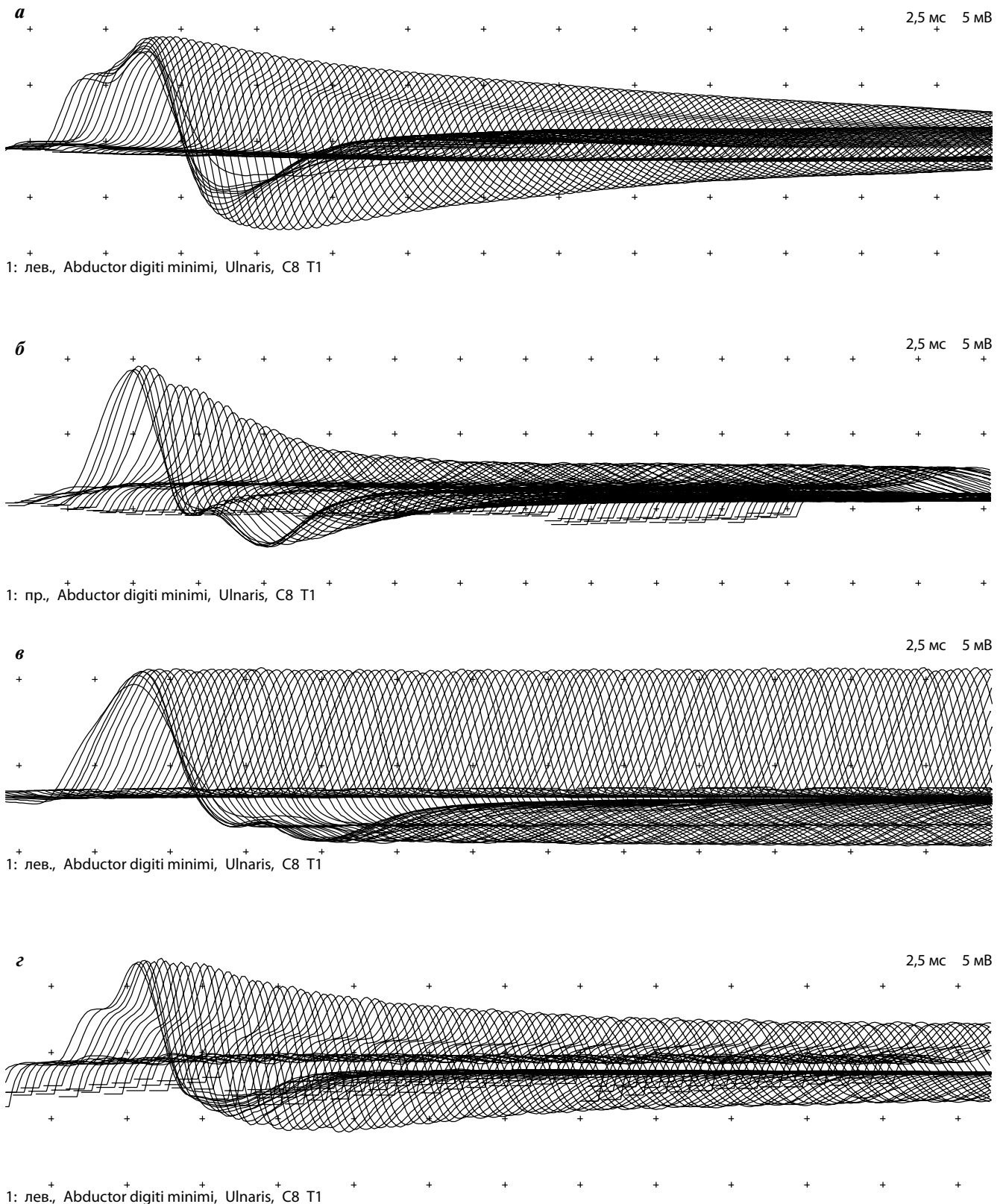


Рис. 6. Графики декремента М-ответов при высокочастотной РС (50 Гц, 200 стимулов, п. ulnaris, т. abductor digiti minimi) у больных с НМС:
 а — декремент М-ответа 96 % у больного К., 31 г., с ВМ (мутация с.2680С>Т (Arg894Stop) в гене CLCN1 в гомозиготном состоянии);
 б — декремент М-ответа 80 % у больного Р., 17 лет, с ВМ (мутация с.2680С>Т (Arg894Stop) в гене CLCN1 в гетерозиготном состоянии);
 в — отсутствие декремента М-ответа у больного И., 32 лет, с ДМ-1;
 г — декремент М-ответа 41% у больного К, 33 лет, с ДМ-1

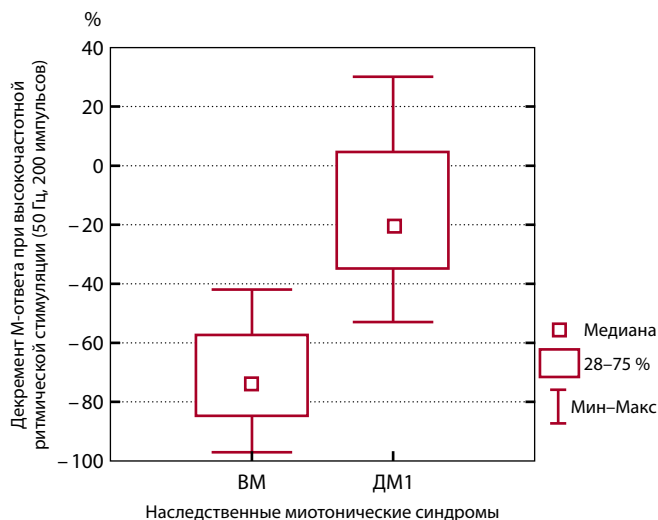


Рис. 7. Диаграмма распределения величин декремента М-ответа в группах больных с НМС

при ДМ1, а у больных с ВМ не превышало $8,2 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$).

При высокочастотной РС локтевого нерва и ответе с *m. abductor digiti minimi* был выявлен декремент амплитуды М-ответа у всех обследованных 34 (100%) больных с ВМ, величина которого в среднем составила $70 \pm 17,8\%$. В группе больных с ДМ1 декремент амплитуды М-ответа при РС был выявлен только у 15 (60%) из 25 обследованных и его среднее значение составило $32,7 \pm 13,5\%$ ($p < 0,05$) (см. табл. 2, рис. 6). При этом ни у одного из больных с НМС с установленным декрементом М-ответа клинически не было характерных для миастении симптомов патологической мышечной утомляемости.

Проведение РС в динамике у 11 больных с ВМ выявило колебания величин декремента М-ответа в пределах 12% и только у 2 пациентов до 25%. Существенно меньшая стабильность значений декремента М-ответа была выявлена у 8 больных ДМ1, у которых различие величин декремента достигало 40% и только у 2 больных не превышало 16%. Декремент М-ответа не удалось соотнести с тяжестью проявлений ВМ. Так, у больных с ВМ с выраженными клиническими проявлениями миотонии (длительным феноменом «вработывания», генерализованной гипертрофией мышц) декремент М-ответа колебался в широких пределах — от 37 до 98%, в то же время у пациентов с умеренными и легкими симптомами миотонии разброс декремента был в таком же диапазоне.

Декремент М-ответа при ДМ1 не удалось соотнести также с тяжестью клинических проявлений. У больных с выраженными симптомами миотонии в кистях, дистальным парезом и гипотрофией мышц декремент М-ответа находился в пределах от 25 до 54%, а у 3 пациентов вовсе отсутствовал. У больных ДМ1 с нор-

мальной силой в кистях и отсутствием гипотрофий разброс значений декремента колебался в пределах 17–51%, а у 7 пациентов декремент также отсутствовал (рис. 7).

При стимуляционной ЭНМГ было выявлено умеренное снижение скорости проведения импульса по моторным волокнам (СПИМ) у 14 (36%) из 39 больных с ДМ1. Значения СПИМ по *n. ulnaris* у 12 из 14 пациентов ($45,9 \pm 2,7$ м/с), с *n. peroneus* — у 4 из 14 ($37 \pm 1,7$ м/с), что было показано и другими исследователями и рассматривалось как аксональный тип нарушений [21, 27]. И только у 4 из 45 больных с ВМ установлена СПИМ по *n. ulnaris* в пределах 43,7–48 м/с. При этом средние значения СПИМ по исследованным нервам не различались между группами и находились в пределах допустимых границ нормы (см. табл. 2).

Выводы

Проведенное клиничко-ЭНМГ-исследование 2 групп больных НМС с диагнозом, верифицированным молекулярно-генетическими методами, а также анализ данных литературы позволяют выделить основные дифференциально-диагностические критерии наиболее частых форм у больных с миотоническими синдромами, включая и спорадические случаи (табл. 3).

В клинической картине основными дифференцирующими симптомами являются состояние трофики мышц, распределение атрофий, типичное для больных ДМ1. Если у больных с ВМ на первое место выступает гипертрофия скелетной мускулатуры даже в юном возрасте, то для ДМ1 характерны нарастающие дистальные атрофии, при этом специфичны ранние атрофии и парез грудино-ключично-сосцевидных, височных мышц, жевательных мышц. Миотонические феномены являются генерализованными в группе ВМ и чаще ограничиваются дистальными отделами рук у больных с ДМ1. Феномен «вработывания» чаще встречается при ВМ и слабо выражен у больных с ДМ1 (что связано с наличием дистальных парезов) [3, 20, 25, 30, 31].

В проведенном нами исследовании показано, что ЭМГ-критерием разграничения больных НМС может выступать длительность МР при исследовании *m. tibialis anterior*, которая оказалась достоверно выше у больных с ДМ1. Анализ параметров ПДЕ этой же дистальной мышцы ноги у больных с ДМ1 выявил уменьшение средней длительности $28,4 \pm 10,1\%$, что косвенно свидетельствует об уменьшении площади двигательных единиц за счет утраты мышечных волокон, что нехарактерно для больных с ВМ.

Важным и информативным ЭМГ-показателем у больных с НМС оказался декремент амплитуды М-ответа при высокочастотной стимуляции *n. ulnaris*. По сравнению с пациентами с ДМ1 декремент М-ответа оказался не только значительно больше в группе больных

Таблица 3. Клинико-ЭНМГ-критерии дифференциальной диагностики наследственных миотонических синдромов

Показатель	Врожденная Миотония	Дистрофическая миотония
Клиническая картина		
Гипотрофия и/или слабость краниальной мускулатуры	–	+++
Гипотрофия дистальной мускулатуры	–	+++
Парез дистальных групп мышц конечностей	–/+	+++
Гипертрофии скелетной мускулатуры	+++	+/-
Внемышечная патология	–/+	+++
Активная миотония:		
в круговых мышцах глаз	++	–/+
в жевательных мышцах	++	++
в кистях рук	+++	+++
Феномен «вработывания»	+++	–/+
Транзиторная слабость	++	–
ЭНМГ		
МР длительностью (<i>m. tibialis anterior</i>) < 1 сек	+++	–/+
МР длительностью (<i>m. tibialis anterior</i>) > 1 сек	+/-	+++
Укорочение длительности и увеличение числа полифазных ПДЕ (<i>m. tibialis anterior</i>)	–	+
Величина декремента амплитуды М-ответа > 60 % (<i>n. ulnaris, m. abductor digiti minimi</i> , 50 Гц, 200 импульсов)	+	–

с ВМ, но также величина его при повторном обследовании существенно не изменялась (т. е. отличалась стабильностью). Это позволяет использовать данный показатель в дифференциальной диагностике данных нозологий. Нами не была установлена корреляция между выраженностью пареза и мышечных атрофий у больных с ДМ1, а также миотонических феноменов и величиной декремента в группе больных ВМ.

Следует отметить, что патофизиологический механизм развития декремента амплитуды М-ответа не связан с блоком проведения в нервно-мышечных синапсах, а обусловлен нарушением функций ионных каналов в мембране мышечных волокон, прежде всего хлорного канала, когда нарушается выведение ионов хлора и замедляется реполяризация мембраны [9]. Патогенез транзиторной слабости у больных с ВМ до настоящего времени до конца не изучен и, вероятно, связан с компенсаторным включением других ионных каналов, участвующих в формировании мембранного

потенциала мышечных волокон. Дальнейшее изучение и выяснение возможной зависимости выраженности миотонических феноменов и транзиторной слабости от типа мутаций соответствующих причинных генов НМС потребует проведения анализа в более многочисленной группе больных с ВМ.

Представленные в нашей работе клинико-ЭМГ-признаки 2 групп НМС, и прежде всего такие показатели, как величина декремента амплитуды М-ответа при высокочастотной РС *n. ulnaris* и длительность МР при игольчатой ЭМГ *m. tibialis anterior*, могут быть использованы в качестве критериев дифференциальной диагностики между ВМ и ДМ1, а также служить ориентиром для поиска мутаций причинных генов. Внедрение этих доступных и простых для выполнения методик несомненно может сыграть позитивную роль как в ранней диагностике и определении прогноза у больных с НМС, так и в вопросе профилактики данной патологии при прогнозе потомства в семьях пробандов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19–29.
2. Sun C., Tranebjaerg L., Torbørgsen T. et al. Spectrum of CLCN-1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:903–9.
3. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982. 352 с.
4. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. *Неврол журн* 1998; 6:42–51.
5. Касаткина Л.Ф., Пильванова О.В., Сиднев Д.В. Клинико-электромиографический анализ больных с врожденной миотонией Томсена и дистрофической миотонией 1 типа. *Клин неврол* 2008; 3:15–9.
6. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 138–44.
7. Шнайдер Н.А., Шпраха В.В., Никулина С.Ю. Миотония. Руководство для врачей. М.: НМФ МБН, 2005. 245 с.
8. Chrestian N., Puymirat J., Bouchard J.-P., Dupré N. Myotonia congenita — a cause of muscle weakness and stiffness. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:393–9.
9. Colding-Jørgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2005;32:19–34.
10. Matthews E., Fialho D., Tan S.V. et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133:9–22.
11. Grunnet M., Jespersen T., Colding-Jørgensen E. et al. Characterization of two new dominant *clcn-1* channel mutations associated with myotonia. *Muscle Nerve* 2003;28:722–32.
12. Papponen H., Toppinen T., Baumann P. et al. Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland. *Neurology* 1999;53:297–302.
13. Plassart-Schiess E., Gervais A., Eymard B. et al. Novel muscle chloride channel (CLCN1) mutations in myotonia congenita with various modes of inheritance including incomplete dominance and penetrance. *Neurology* 1998;50:1176–9.
14. Pusch M. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Hum Mutat* 2002;19:423–34.
15. Sloan-Brown K., George A.L. Jr. Inheritance of three distinct muscle chloride channel gene (CLCN1) mutations in a single recessive myotonia congenita family. *Neurology* 1997;48:542–3.
16. Steinmeyer K., Lorenz C., Pusch M., Koch M.C., Jentsch T.J. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). *EMBO* 1994;13:737–43.
17. Wu F.F., Ryan A., Devaney J. et al. Novel CLCN1 mutations with unique clinical and electrophysiological consequences. *Brain* 2002;125:2392–407.
18. Zhang J., George A.L. Jr., Griggs R.C. et al. Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurology* 1996; 47:993–8.
19. Зинченко А.П., Лобзин В.С., Бузиновский И.С. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы. Киев: Здоровья, 1979.
20. Harper P.S. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders, 2001.
21. Harper P.S., van Engelen B.G.M., Eymard B., Wilcox D.E. 1st edition. Myotonic Dystrophy: present management, future therapy. New York: Oxford University Press, 2004.
22. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132:3175–86.
23. Davis B.M., McCurrach M.E., Taneja K.L. et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Nat Acad Sci USA* (1997); 94:7388–93.
24. Logigian E.L., Moxley R.T., Blood C.L. et al. Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004;62:1081–9.
25. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:479–85.
26. Liquori C.L., Ricker K., Moseley M.L. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864–7.
27. Timothy M. Miller. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2008;37:293–9.
28. Aminoff M.J., Layzer R.B., Satya-Murti S. et al. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. *Neurology* 1977; 27:812–6.
29. Deymeer F., Cakirkaya S., Serdaroglu P. et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 1998; 21:1334–7.
30. Ricker K., Meinck H.M., Stumpf H. Neurophysiologische Untersuchungen u.Über das Stadium passagerer La.Éhmung bei Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. *Z Neurol* 1973;204:135–48.
31. Colding-Jørgensen E., Duno M., Schwartz M. et al. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27:449–55.
32. www.neuromuscular.wustl.edu/activity.html#mc

Случай диагностики проксимальной спинальной амиотрофии с врожденными переломами

Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Л.А. Бессонова, В.В. Забненкова, А.В. Поляков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний, обусловленных дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга. Большинство инфантильных вариантов проксимальных СМА наследуется аутосомно-рецессивно. Мы представляем описание девочки с тяжелым вариантом СМА в сочетании с врожденными переломами. Представленный нами случай подтверждает предположение о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования этого редкого варианта СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, врожденные переломы костей, ген *SMN1*, остеокласты

A case of diagnosis of proximal spinal amyotrophy with congenital fractures

E.L. Dadali, I.V. Sharkova, L.A. Bessonova, V.V. Zabnenkova, A.V. Polyakov

Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Spinal muscular atrophy (SMA) is a heterogeneous group of disorders characterized by the loss of motor neurons in spinal cord. Autosomal recessive infantile proximal SMA is the most common forms of the disease. We report on a female with a severe form of spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. We presented the case suggests the possibility of AR type of inheritance of this rare variant of SMA.

Key words: spinal muscular atrophy, bone fractures, SMN protein, osteoclasts

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний, обусловленных дегенерацией α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Клинические симптомы характеризуются нарастающей слабостью проксимальных и/или дистальных групп мышц, гипотрофией и угасанием сухожильных рефлексов. К настоящему времени идентифицировано около 20 генетических вариантов СМА, характеризующихся различным возрастом манифестации и тяжести клинических проявлений [1]. Наиболее злокачественное течение отмечается у больных вариантами СМА, манифестирующих с рождения (СМА 0 типа) или в первые месяцы жизни (СМА 1 типа). Описаны 5 нозологических форм инфантильных СМА, для которых установлены типы наследования и определены этиологические факторы [1]. Показано, что наибольшее количество генетических вариантов наследуется аутосомно-рецессивно (АР). Около 95 % заболеваний этой группы представлено болезнью Верднига-Гоффманна (ОМIM: 253300), обусловленной мутациями в гене *SMN1* (ген выживаемости мотонейронов) [2–5]. Два других АР варианта — врожденная СМА с понтоцереbellлярной гипоплазией (ОМIM: 697596) и СМА с параличом диафрагмы (ОМIM: 604320), обусловленные мутациями в гене *VRK1* и *IGHMBP2* соответственно, встречаются крайне редко. Описаны также X-сцепленный рецессивный вариант СМА с врожденным артро-

грипозом (ОМIM: 301830), причиной которого являются мутации в гене *UBE1*, и аутосомно-доминантный вариант непрогрессирующей СМА с преимущественным поражением нижних конечностей (ОМIM: 600175), обусловленный мутациями в гене *TRPV*. Этиология еще 3 врожденных вариантов СМА: с врожденными переломами (ОМIM: 271225), микроцефалией (ОМIM: 271110) и умственной отсталостью (ОМIM: 271109) — до настоящего времени неизвестна, что связано с описанием лишь единичных семей с наличием больных с этими осложненными формами СМА. В связи с этим представляют интерес сообщения о каждом новом случае этой редкой патологии, которые могут служить подтверждением ее нозологической самостоятельности и позволяют уточнить тип наследования.

Описание клинического случая и обсуждение

Под нашим наблюдением находилась 5-месячная пациентка с сочетанием симптомов проксимальной СМА, множественных врожденных переломов, артрогрипоза и амниотических перетяжек. Девочка родилась у молодых, здоровых родителей, не связанных кровным родством, от первой, физиологически протекавшей беременности, в срок. Роды в тазовом предлежании, стремительные. Вес при рождении 3170 г, длина 53 см. Оценка по Апгар 7/8 баллов, закричала сразу. С рождения у ребенка обнаружены деформации фаланг обеих кистей и стоп в результате амниотичес-



Рис. 1. Внешний вид больной в возрасте 5 мес с проксимальной СМА с врожденными переломами

ких перетяжек, варусная деформация стоп, а также контрактуры всех крупных суставов, что расценивалось как проявление артрогрипоза (рис. 1). Кроме этого, в первые сутки жизни у ребенка выявлены переломы левой бедренной кости со смещением и закрытый перелом обеих плечевых костей, по поводу чего ребенок из роддома поступил в отделение хирургии новорожденных ДГКБ № 13 г. Москвы. С рождения у девочки отсутствовали активные движения в конечностях, а сосательный и глотательный рефлексы были значительно ослаблены, что потребовало перевода ребенка на зондовое кормление. При нейросонографии в возрасте 2 дней структурной и очаговой патологии не выявлено. По данным компьютерной томографии (КТ) костей скелета в возрасте 2 дней выявлен перелом обеих плечевых костей с угловой деформацией, перелом левого бедра в средней трети с поперечным смещением на толщину кости с захождением отломков на 0,7 см (рис. 2). На рентгенограммах трубчатых костей в возрасте 1 мес 11 дней определяются периостальные наслоения вдоль диафизов бедренной кости справа и большеберцовых костей с обеих сторон, признаки сросшегося перелома в области средней трети правого бедра и средней трети плечевой кости с обеих сторон. При проведении спинальной нейросонографии в возрасте 1 мес 15 дней отмечено, что уровень конуса спинного мозга имеет обычный тип расположения, структуры конского хвоста спинного мозга достаточно хорошо дифференцированы, не фиксированы. Центральный спинномозговой канал не расширен. Грудной отдел позвоночника без особенностей. Шейный отдел спинного мозга не обследовался ввиду вынужденного положения ребенка.

При неврологическом осмотре в возрасте 5 мес выявлены диффузная мышечная гипотония, сухожильная арефлексия с рук и ног. Ребенок находился в специфической «позе лягушки» и имел контрактуры в тазобедренных, коленных, локтевых и голеностопных суставах. При проведении электромиографии (ЭМГ) обнаружены признаки генерализованного по-

ражения мотонейронов спинного мозга. Ребенку проведена ДНК-диагностика, в результате которой не обнаружено делеций 7 и 8 экзонов гена *SMN1*, ответственных за возникновение СМА Верднига–Гоффманна. Поиск мутации в гене *UBE1*, ответственном за возникновение врожденной СМА с артрогрипозом, признан нецелесообразным, так как тип наследования этой патологии — X-сцепленный рецессивный. Таким образом, данные клинического осмотра и результаты проведения ЭМГ позволили диагностировать у ребенка редкий вариант наследственной спинальной амиотрофии с врожденными переломами.

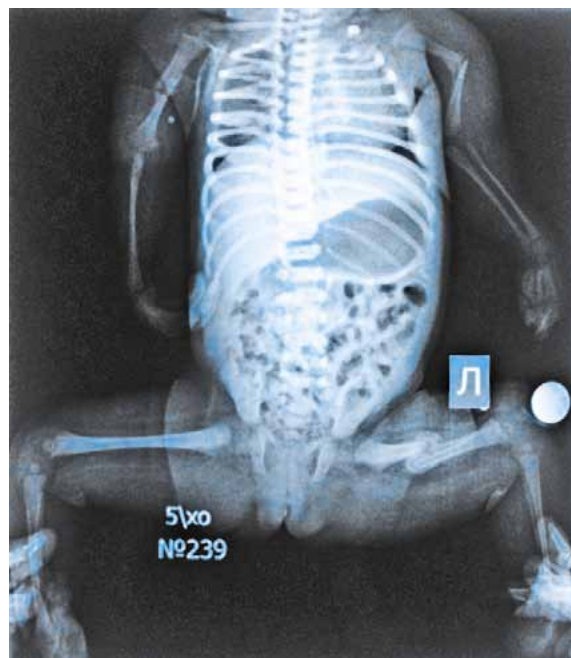


Рис. 2. Рентгенограмма костей больного ребенка в возрасте 2 дней

К настоящему времени в литературе имеются описания лишь нескольких пациентов с СМА с врожденными переломами конечностей. Первое описание больного с таким сочетанием симптомов было сделано в 1991 г. Z. Vorochowitz и соавт., которые сообщили о 2 братьях, рожденных в кровно-родственном браке [6]. Т.Е. Kelly и соавт. в 1999 г. также наблюдали мальчика, имевшего выраженную мышечную слабость, гипотонию, множественные контрактуры крупных суставов, остеопению и врожденные переломы. При изучении биоптатов мышц и икроножного нерва этого больного были обнаружены изменения, характерные для спинальной амиотрофии [7]. В 2002 г. U. Felderhoff-Mueser и соавт. описали мальчика с мышечной гипотонией и дыхательной недостаточностью, снижением мышечного тонуса, врожденными переломами и тяжелой остеопенией. Контрактур суставов не выявлено. При исследовании биоптата мышц была обнаружена выраженная атрофия мышечных волокон 1-го и 2-го типов, а при посмертном исследовании

отмечены генерализованная мышечная атрофия, истончение, атрофия и астроглиозные изменения передних отделов спинного мозга и гистологически нормальные костные структуры [8]. В том же году R. Van Toorn и соавт. сообщили о мальчике с тяжелой мышечной гипотонией, врожденными переломами бедренных и плечевых костей, и стигмами дизэмбриогенеза (арахнодактилия, арковидное небо, воронкообразная деформация грудной клетки, искривление нижних конечностей по типу «стопа-качалка»). При патолого-анатомическом исследовании выявлена гипоплазия скелетных мышц, выраженная атрофия передних рогов спинного мозга и нормальная костная структура [9]. В связи с тем, что все описанные больные были мальчики, длительное время тип наследования этой редкой патологии считался X-сцепленным рецессивным [6–9].

Однако в 2002 г. появилась статья W. Courtens и соавт., в которой они сообщали о девочке, родившейся от кровно-родственного брака, с генерализованной мышечной гипотонией, гипорефлексией, отсутствием спонтанной двигательной активности, дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в сочетании с переломами бедренных и плечевых костей, обусловленных тяжелой остеопенией и односторонним вывихом бедра. Биопсия мышц и нервов выявила изменения, характерные для тяжелых форм спинальной амиотрофии. Учитывая женский пол ребенка, авторы высказали предположение о возможности АР-типа наследования заболевания [10]. Описанный нами случай заболевания у больной женского пола может служить в пользу этого предположения.

В качестве объяснения сочетания СМА с остеопенией, приводящей к врожденным переломам, рядом авторов предлагалось снижение внутриутробной двигательной активности плода, приводящее к нарушению костного ремоделирования, истончению коркового слоя кости и остеопорозу [6–8, 10–12]. Однако M. Kinali показал, что минеральная плотность костной ткани у детей младшего возраста со спинальной мышечной атрофией не изменена [13]. Для объяснения патогенеза заболевания рядом авторов были проведены экспериментальные исследования, направленные на выявление возможности участия белкового продукта гена *SMN1*, ответственного за возникновение самого распространенного варианта СМА — болезни Верднига–Гоффманна — в формировании костной ткани. N. Kurihara и соавт. в 2001 г. показали наличие экспрессии продуктов как нормального, так и мутантного гена *SMN1* в остеокластах человека [14]. Полученные результаты были подтверждены экспериментами, проведенными S. Shanmugarajan и соавт. [15] в 2007 г., которые выявили наличие взаимодействия белкового продукта гена *SMN1* с другими белками, участвующими в путях сигнальной трансдукции при формировании остеокластов. Дальнейшие исследования, посвященные анализу взаимодействия белков, участвующих в формировании скелета костного ремоделирования с белками, которые экспрессируются в мотонейронах спинного мозга, могут объяснить сочетание симптомов СМА и тяжелой остеопении, приводящей к врожденным переломам. Выявление этих белков позволит также оптимизировать процесс поиска гена, ответственного за возникновение этого редкого варианта СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://neuromuscular.wustl.edu/>
2. Russman B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurology* 2007; 22(8):946–51.
3. Jones H.R. Jr, De Vivo D.C., Darras B.T., eds. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Burlington, Mass, Butterworth-Heinemann 2002; chpt. 8: 145–66.
4. Jedrzejowska M. Spinal muscular atrophy: SMN protein deficiency. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(2):289–97.
5. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hut Mutat* 2000; 15:228–37.
6. Borochowitz Z., Glick B., Blazer S. Infantili spinal muscular atrofi (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. *Journal med Genet* 1991;28(5):345–8.
7. Kelly T.E., Amoroso K., Ferre M. et al. Spinal muscular atrophy variant with congenital fractures. *Am J Med Genet* 1999;87(1):65–8.
8. Felderhoff-Mueser U., Grohmann K., Harder A. et al. Severe spinal muscular atrophy variant associated with congenital bone fractures. *Child Neurol* 2002;17(9):718–21.
9. Van Toorn R., Davies J., Wilmshurst J.M. Spinal muscular atrophy with congenital fractures: postmortem analysis. *J Child Neurol*. 2002 Sep;17(9):721–3.
10. Courtens W., Johansson A.B., Danchy B. et al. Infantile spinal muscular atrophy variant with congenital fractures in a neonate: evidence for autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 2002;39:74–7.
11. Khawaja K., Houlsby W.T., Watson S. et al. Hypercalcaemia in infancy: a presenting feature of spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 2004;89(4):384–5.
12. Jiang S.D., Jiang L.S., Dai L.Y. Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5):555–65.
13. Kinali M., Banks L.M., Mercuri E. et al. Bone mineral density in a paediatric spinal muscular atrophy population. *Neuropediatrics* 2004;35(6):325–8.
14. Kurihara N., Mena C., Maeda H. et al. Osteoclast-stimulating factor interacts with the spinal muscular atrophy gene product to stimulate osteoclast formation. *J Biol Chem* 2001;276(44):41035–9.
15. Shanmugarajan S., Swoboda K.J., Iannaccone S.T. et al. Congenital Bone Fractures in Spinal Muscular Atrophy: Functional Role for SMN Protein in Bone Remodeling. *J Child Neurol* 2007; 22(8):967–73.

Отчет о проведении Северо-Западной конференции с международным участием Объединения врачей-эпилептологов и пациентов «Содружество врача и пациента, страдающего эпилепсией», посвященной памяти Леонида Ростиславовича Зенкова

Санкт-Петербург, 8–9 июня 2012 г.
НИПНИ им. В.М. Бехтерева

8–9 июня 2012 г. в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева состоялась Северо-Западная конференция с международным участием Объединения врачей-эпилептологов и пациентов «Содружество врача и пациента, страдающего эпилепсией». Организаторы посвятили конференцию памяти выдающегося российского ученого Леонида Ростиславовича Зенкова, неоднократно выступавшего с яркими научными докладами в стенах этого исторического комплекса. Мероприятие привлекло большое внимание специалистов и ученых-неврологов, эпилептологов, психиатров. В работе приняли участие более 160 делегатов из 17 городов России и 4 стран дальнего и ближнего зарубежья.

Конференцию открыл проф. Н.Г. Незнанов, директор НИПНИ им. В.М. Бехтерева, председатель Российского психиатрического общества, главный психиатр-эксперт Росздравнадзора. Затем последовали видео-презентация и выступления коллег с воспоминаниями о выдающемся ученом, замечательном клиницисте и нейрофизиологе Леониде Ростиславовиче Зенкове.

Утреннее заседание началось с выступления главного детского невролога РФ, президента Некоммерческого партнерства (НП) «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», проф. А.С. Петрухина. Его доклад освещал проблемы эпилептологии в России и основные пути к их решению. Профессор подчеркнул в своем выступлении бесспорную необходимость дальнейшего развития структуры, способствующей решению задач, направленных на улучшение качества жизни больных с эпилепсией. А.С. Петрухин указал на чрезвычайную важность разработки законодательных проектов, обеспечивающих стандартизацию оказания помощи больным с эпилепсией, непрерывность поступления и доступность льготных препаратов. Особое внимание было уделено необходимости создания и внедрения образовательных и информационно-просветительских программ, направленных как на медицинскую аудиторию, так и на пациентов и их родственников, программ, которые потребуют реализации на нескольких уровнях, включая органы исполнительной власти субъектов РФ. Для развития этого направления А.С. Петрухин выделил обязательное требование — активное региональное и международное сотрудничество, примером которого может служить создание региональных представительств Объединения



Одна из последних фотографий профессора Леонида Ростиславовича Зенкова с коллегами-эпилептологами

и плодотворные связи с университетскими госпиталями Франции (Госпиталь Нэкер, Париж; INMED, Марсель).

Доклад главного научного сотрудника, руководителя отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева В.А. Михайлова был посвящен важной социальной проблеме больных с эпилепсией — их страданиям от стигматизации, связанной с предвзятым отношением общества к данной категории больных. В.А. Михайлов привел данные из своей практики, а также исторические примеры, связанные с ограничением социальной активности больных эпилепсией, в частности государственные запреты на посещение такими пациентами общественных мест,

действующие в США вплоть до 80-х годов XX в. В значительной мере данная проблема остается актуальной и сегодня, так как в подавляющем большинстве общественность относится к данному заболеванию как к неизлечимому. Это приводит к тому, что значительная часть больных эпилепсией предпочитает скрывать свой диагноз, а также подвергается самостигматизации. Докладчик подчеркнул, что процесс их дестигматизации должен включать комплекс медицинских, социальных и государственных мероприятий. Важнейшей составляющей является адекватная терапия эпилепсии; было подчеркнуто, что при эффективном контроле приступов, который достигается в 80 % случаев, пациенты могут иметь хорошее качество жизни и полноценно выполнять свои социальные функции — учиться, создавать семьи, работать.

Стоит отметить, что обсуждаемая на конференции проблема социальной адаптации и стигматизации — дестигматизации также актуальна и для больных с нервно-мышечной патологией.

Руководитель отдела эпилепсии и нейрофизиологии Университетского госпиталя Святой Анны (Париж) Бернар Геген рассказал о таком социальном аспекте пациентов с эпилепсией, как определение трудоспособности и выбор профессии в подростковом возрасте. В докладе подробно рассматривались трудности психологической работы с данной категорией больных, необходимость в детальной информированности пациентов об особенностях их заболевания и тех психологических препятствиях, которые возникают при осознании ими своей «нестандартности». Проф. Геген подчеркнул, что очень важно учить пациента принимать свою болезнь, формировать в нем требуемую самооценку, а также отметил необходимость раннего выбора специальности с учетом основных ограничений, касающихся наличия когнитивных расстройств.

Выступление проф. М.Я. Кисина, руководителя Санкт-Петербургского городского эпилептологического центра было посвящено организационным вопросам, касающимся помощи больным с эпилепсией в Санкт-Петербурге. Докладчик подробно рассказал о предпосылках к созданию, задачах, принципах работы, достижениях и перспективах Городского эпилептологического центра, начавшего свою деятельность более 40 лет назад. М.Я. Кисин продемонстрировал аудитории бесспорную эффективность объединения различных специалистов для реализации такой важной социальной проблемы, как оказание лечебно-профилактической помощи больным эпилепсией.

В выступлении проректора и заведующего кафедрой нервных болезней Института экспертизы трудоспособности инвалидов проф. В.Г. Помникова освещались проблемы высокого уровня безработицы среди пациентов с эпилепсией (при соответствующем высоком уровне инвалидности), трудности с получением

образования и трудоустройством инвалидизированных больных (для сравнения были приведены данные о высоком показателе трудоустроенности больных в СССР, в отдельные годы достигающего 80–89 %).

Сообщение руководителя Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки проф. К.Ю. Мухина было посвящено диагностике и лечению эпилептических приступов с гипермоторными автоматизмами. Профессор продемонстрировал видеозаписи типичных, крайне специфических, интересных с эволюционной точки зрения двигательных автоматизмов.

Дневное заседание было посвящено частным клиническим проблемам. Его открыл член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов проф. МГМСУ В.А. Карлов, выступив с основополагающим докладом «Попытка классификации парциальных эпилептических энцефалопатий». Он подчеркнул актуальность проблемы эпилептических непароксизмальных состояний, которую выделял Л.Р. Зенков.

Заслуженный деятель науки РФ проф. С.А. Громов представил фундаментальное сообщение «Пароксизмальный мозг. Периоды эпилептизации и компенсации в процессе лечения».

Далее прозвучали лекции о скрытых проблемах структурного благополучия при криптогенной эпилепсии у взрослых (к. м. н. С.Н. Базилевич, ВМА им. С.М. Кирова), фармакорезистентности при эпилепсии и возможностях ее лечения (руководитель отделения лечения больных эпилепсией НИПНИ им. В.М. Бехтерева, д. м. н. Л.В. Липатова, Санкт-Петербург), неоднозначности понятия доброкачественности фокальных эпилепсий (главный детский невролог Воронежской области, д. м. н. Н.А. Ермоленко).

Очень познавательной и важной с практической точки зрения стала лекция заведующего кафедрой неврологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, проф. А.И. Федина, рассмотревшего вопрос о бессудорожном эпилептическом статусе с демонстрацией диагностически сложного клинического примера.

Дневное заседание завершилось блестящим заключительным словом проф. В.А. Карлова, упомянувшего в исторической ссылке уникальные для своего времени идеи выдающегося невролога С.Н. Давиденкова, впервые классифицировавшего эпилепсию на два основных типа — экзогенную и эндогенную, генетически предопределенную.

Вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов» проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова К.В. Воронкова представила доклад «Инновации в лечении эпилепсии в России». Докладчик акцентировала внимание аудитории на основных направлениях в поиске возможностей повышения эффективности антиэпилептических препаратов и современных методах решения проблемы побочных реакций этой терапии.

Параллельно с дневным заседанием проходил «круглый стол» для врачей, пациентов и их родственников, за которым обсуждались актуальные практические вопросы под председательством В.А. Михайлова. На этом совершенно новом мероприятии пациенты смогли задать самые разные волнующие их вопросы врачам, на обсуждение которых на приеме не всегда остается времени, получили возможность услышать «второе независимое профессиональное мнение», а также обсудили свои проблемы с другими пациентами. В свою очередь, врачи получили важную дополнительную информацию о переживаниях и потребностях своих пациентов, что несомненно углубляет сострадание к ним, а представители других специальностей поделились полезной профессиональной информацией. В рамках «круглого стола» доктором философских наук проф. Е.П. Михаловска-Карловой был представлен доклад о партнерских отношениях врача и пациента в этике терапии эпилепсии. Проф. К.В. Воронкова остановилась на вопросах, касающихся образа жизни при эпилепсии, а также алгоритмы помощи при эпилептическом приступе. Заведующая кабинетом неврологии и видео-ЭЭГ-мониторинга Института мозга человека РАН Н.Ю. Королева представила сообщение «Мифы в эпилептологии». Психолог РАН-ХиГС Т.В. Тихолаз провела тренинг для пациентов по культуре управления эмоциями. Следует отметить, что в целом проведение мероприятий подобного формата (встречи пациентов с врачами-неврологами и представителями других специальностей) чрезвычайно перспективно и имеет большое социальное и практическое значение. По итогам этого собрания была принята резолюция, содержащая рекомендации, направленные на борьбу с причинами и негативными последствиями социальной стигматизации больных с эпилепсией в Санкт-Петербурге.

На вечернем заседании было продолжено рассмотрение частных вопросов эпилептологии. Так, проф. Госпиталя Нэкер (Париж) Оливье Дюлак представил уникальные данные по фебрильным судорогам, синдрому Драве и схожим синдромам. Чрезвычайно интересным было выступление С.Х. Гатауллиной, которая ведет работы по изучению гипогликемии у детей и ассоциированных судорожных синдромов в INMED в Марселе.

Проф. А.С. Петрухин сделал сообщение о резистентных эпилепсиях в детском возрасте и концепции симптоматических эпилепсий.

На конференции также прозвучали доклады на следующие темы: фокальная эпилепсия (проф. Государственной медицинской педиатрической академии В.И. Гузева, Санкт-Петербург); практические аспекты терапии энцефалопатических эпилепсий у детей (заведующая 2-м психоневрологическим отделением РДКБ, к. м. н. Е.С. Ильина, Москва); результаты использования новых методов хирургического лечения эпилепсии

в НИПНИ им. В.М. Бехтерева (А.В. Второв); использование лечебной методики стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (проф. Тель-Авивского университета М. Вайман); роль строения гиппокампа в эпилептогенезе (Р.В. Рыжова, отделение клинко-диагностических исследований НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург); сочетание синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей с эпилепсией (Р.Ф. Гасанов, с. н. с. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург); исследование по нейротерапии при эпилепсии (к. м. н. А.Л. Горелик, заведующий кабинетом функциональной диагностики НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург).

Практически каждое сообщение сопровождалось дискуссией и комментариями аудитории и членов президиума.

Второй день конференции был посвящен клиническим разборам. Восемь докладчиков представили очень интересную информацию о нестандартных случаях из собственной клинической практики. Сообщения касались не только атипичных форм заболевания, но также проблем формирования резистентной эпилепсии вследствие отсутствия первичной верификации типа эпилепсии и, соответственно, последующей нерациональной терапии и неадекватных доз препарата (Н.Ю. Королева) и отсутствия возможности необходимой генетической диагностики некоторых форм эпилепсии в РФ (К.В. Воронкова). Аудитория получила уникальный шанс подробно обсудить такие редкие синдромы, как болезнь Сегавы и глутаровая ацидурия I типа (С.Х. Гатаулина); эпилепсия с поздней формой инфантильных спазмов (к. м. н. И.Д. Лемешко, ЦКБ РАМН); синдром 20-й хромосомы (К.В. Воронкова), вторичная эпилепсия на фоне синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (П.В. Пушной, заведующий Центра видео-ЭЭГ-мониторинга в неврологии ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина); «шизоэпилепсии» (проф. И.Н. Вакула, главный психиатр Краснодарского края). О. Дюлак представил вниманию собравшихся несколько клинических задач.

По окончании конференции все присутствующие получили сертификаты участников. По итогам конференции принято решение о необходимости создания Представительства Объединения врачей-эпилептологов и пациентов в Северо-Западном регионе под руководством главного научного сотрудника НИПНИ им. В.М. Бехтерева д. м. н. В.А. Михайлова для продолжения работы с пациентами и врачами. Сообщение проф. К.В. Воронковой о планируемых новых встречах под эгидой НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов» было встречено аудиторией с большим воодушевлением.

*Материал подготовила
Мария Ковальчук*

Отчет о XII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика — 2012»

31 мая 2012 г. в рамках XII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика — 2012», ежегодно проводимой Российской ассоциацией специалистов функциональной диагностики, впервые была проведена секция, посвященная вопросам заболеваний периферического нейромоторного аппарата, организованная совместно с Обществом специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ).

На Конференции с докладами выступили сотрудники ведущих учреждений г. Москвы. Конференцию открыл председатель ОНМБ проф. С.С. Никитин.

Первый доклад, посвященный принципам нейрофизиологической диагностики заболеваний периферического нейромоторного аппарата, был представлен д.м.н. А.Л. Куренковым (ФБГУ «Научный центр здоровья детей» РАМН). Автором была дана краткая характеристика методов ЭМГ и основные показания к их применению, уделено особое внимание проблеме отсутствия стандартов проведения исследований ЭМГ в зависимости от нозологических форм. К обсуждению были представлены методы обработки ЭМГ-сигнала (выделение отдельных ПДЕ из интерференционного паттерна, турн-амплитудный анализ, спектральный анализ, подсчет числа функционирующих ДЕ) и уточнены методические подходы при выполнении этих исследований, а также обсуждалась необходимость комбинации нейрофизиологических методов (ЭМГ + ТМС) при обследовании определенных групп пациентов. В заключение автор осветил особенности миографии в педиатрической практике и отметил важность проведения исследования при наличии показаний независимо от возраста пациента, что обусловлено высокой информативностью этого метода. Выступление носило проблемный характер и вызвало активное обсуждение среди присутствовавших коллег.

Во 2-м докладе к.м.н. Н.Г. Савицкая (ФГБУ НЦН РАМН, Москва), сделала акцент на необходимости создания единых протоколов ЭНМГ — исследования для пациентов с нервно-мышечной патологией. Были обрисованы как краткосрочные, так и долгосрочные перспективы применения унифицированных протоколов, которые позволят минимизировать ошибки в выборе ЭМГ-методик и объема исследований. Особое внимание было обращено на важность взаимодействия клинициста и нейрофизиолога в вопросах определения показаний к проведению исследования и интерпретации полученных результатов. Докладчик обратил внимание аудитории на недостаточную информированность отечественных неврологов о возможностях методов ЭНМГ, неточность и ошибочность интерпретации результатов исследования врачами-

клиницистами, а также на отсутствие единой непрерывной системы образования в области нейрофизиологии.

Сотрудником ФБГУ НЦН РАМН к.м.н. Н.А. Супоневой были освещены возможности ЭНМГ-методов исследования в условиях ОРИТ. Методы ЭМГ могут широко использоваться у реанимационных больных как с неврологическими нозологическими формами, определяющими их пребывание в ОРИТ (синдром Гийена–Барре и другие тяжелые формы полинейропатий, миастенический криз, полимиозит), так и у пациентов со вторичной патологией периферической нервной системы (полинейромиопатия критических состояний, токсические лекарственные и прочие поражения). Автором была отмечена важность оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии портативным нейрофизиологическим оборудованием и расширение показаний для его использования у данной категории пациентов.

В докладе Д.А. Гришиной (ФГБУ НЦН РАМН, Москва) были представлены результаты оригинального исследования по уточнению прогностических возможностей ЭНМГ при синдроме Гийена–Барре. Было показано, что ЭНМГ может успешно применяться не только с целью диагностики и уточнения формы данного заболевания, но и для оценки прогноза течения и исхода синдрома Гийена–Барре уже на ранних стадиях болезни. По результатам исследования подтверждена роль степени падения амплитуды дистального М-ответа *n. medianus* в отношении прогноза восстановления, однако впервые показано, что наиболее информативно исследование другого нерва руки — *n. ulnaris*. Предлагаемые авторами доклада пороговые значения амплитуды М-ответа позволяют уже в первые 2 нед от начала заболевания предположить возможные особенности течения синдрома Гийена–Барре, что, в свою очередь, способствует оптимизации диагностической и лечебной тактики, особенно в прогностически неблагоприятных случаях.

Последние три сообщения были посвящены актуальным вопросам нейрофизиологической и УЗ-диагностики компрессионных нейропатий. Выступающими были представлены протоколы ЭНМГ-исследований

пациентов с синдромом запястного канала, а также на обсуждение вынесен вопрос о целесообразности введения в стандартное обследование пациентов с подозрением на синдром запястного канала УЗИ. По данным литературы, ЭМГ-исследование является «золотым стандартом» диагностики компрессионных нейропатий. По результатам собственного исследования, А.А. Маслак (ФГБ ЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД России», Москва) продемонстрировал, что ЭМГ более информативно по сравнению с УЗИ при первичной диагностике данного синдрома, поскольку позволяет выявить ранние нарушения проведения по сенсорным волокнам срединного нерва, первыми вовлекающимися в патологический процесс. Поэтому использование УЗ-диагностики синдрома запястного канала в качестве скринингового метода нецелесообразно вследствие низкой чувствительности и специфичности данного метода на ранних этапах. По мнению докладчика, активно обсуждаемый вопрос комбинированного применения УЗИ и ЭНМГ требует дальнейшего анализа и обсуждения. С учетом мирового опыта сегодня УЗИ не может быть рекомендовано как обязательный метод диагностики и тем более как исследование, заменяющее нейрофизиологическое тестирование, что связано с отсутствием выделенных патогномичных критериев сонографической диагностики синдрома запястного канала.

Независимое исследование сотрудника ФГБУ ФНКЦ ФМБА России И.А. Сальниковой подтвердило данные предыдущего докладчика и показало, что лишь у 41 % больных с нарушением проведения по моторным и сенсорным волокнам были выявлены УЗ-признаки компрессии срединного нерва на уровне карпального канала. При этом в группе больных с нарушением проведения только по сенсорным волокнам морфологических изменений срединного нерва по данным УЗИ не обнаружено. На основании результатов исследования сделан вывод о том, что УЗИ информативно на более поздних сроках развития синдрома запястного канала и приобретает наибольшую значимость при выборе

тактики консервативного или оперативного лечения, выявляя анатомические особенности карпального канала и срединного нерва.

В последнем сообщении к.м.н. Н.Б. Вуйчик (ФГБУ НЦН РАМН) были представлены уникальные клинические случаи, демонстрирующие диагностическую ценность УЗИ у пациентов с компрессионными нейропатиями, у которых ЭНМГ не выявила нарушений проведения. УЗИ дает информацию о состоянии тканей, окружающих нерв, выявляет экстраневральные причины повреждения нерва (остеофиты, кистозные разрастания суставной сумки, гематома, аневризма и др.), а также патологические изменения структуры нерва вследствие невриномы, нейрофиброматоза и др., что в ряде случаев имеет решающее значение в определении причины неврологической симптоматики. УЗИ также высокоинформативно в качестве контрольного метода после хирургической декомпрессии, когда выполнение ЭМГ затруднительно.

Таким образом, заседание секции наглядно продемонстрировало актуальность вопросов стандартизации нейрофизиологических методов исследования периферического нейромоторного аппарата, перспективность комбинации разных методов, обсуждение которых позволит улучшить диагностику, лечение и прогнозирование течения заболеваний. На заседании секции была подчеркнута необходимость создания унифицированных образовательных программ в данной области. В заключение проф. С.С. Никитин предложил суммировать полученные при исследовании синдрома запястного канала результаты в едином многоцентровом исследовании, чаще проводить школы и семинары по обмену опытом и тем самым способствовать информированности широкого круга клиницистов и врачей функциональной диагностики о современных возможностях нейрофизиологии.

*Материал подготовила
Марианна Гинзберг*

Вспоминая Бориса Моисеевича Гехта

5 августа 2012 г. исполнилось бы 85 лет академику РАЕН, академику РАМТН, профессору Борису Моисеевичу Гехту, нашему учителю в медицине и жизни, выдающемуся врачу-неврологу, специалисту в области нервно-мышечных заболеваний и клинической нейрофизиологии, талантливому педагогу и организатору здравоохранения.

В 1952 г. Борис Моисеевич Гехт окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова). По распределению работал врачом в Казахстане, в г. Чимкенте, и преподавал основы неврологии в местном медицинском училище. Об этом времени он вспоминал с большой теплотой и юмором, рассказывая удивительные случаи из практики. Например, как к нему на прием привезли больную женщину в бочке с водой, причем когда ее вынимали из воды, у нее начинались жесточайшие судороги. Аудитории предлагалось поставить пациентке предположительный диагноз. Со смехом рассказывал, как, вылетев по вызову санитарной авиации в отдаленное селение, на обратном пути так крепко заснул от усталости, что проспал ужасный ураган, в который попал несчастный «самолет-курузник», чудом избежавший катастрофы.

Вернувшись в Москву, Борис Моисеевич сначала окончил ординатуру, а затем аспирантуру, успешно защитив в 1962 г. кандидатскую диссертацию на кафедре нервных болезней Центрального института усовершенствования врачей МЗ СССР. В то время кафедрой руководил известный невролог, академик АМН СССР и член-корр. АН СССР Н.И. Гращенко, встреча с которым определила весь дальнейший путь Б.М. Гехта. В то время Н.И. Гращенко собрал на кафедре многих талантливых молодых людей, имена которых впоследствии вошли в историю отечественной неврологии. На кафедре работали А.М. Вейн, Б.М. Гехт, Л.П. Латаш, Е.А. Коломенская, Л.Б. Перельман. В дальнейшем Н.И. Гращенковым была создана отдельная научная лаборатория, занимавшаяся разными неврологическими проблемами — сном, вегетативными нарушениями и нервно-мышечной патологией.

После внезапной кончины Н.И. Гращенко в 1964 г. лабораторию возглавил академик АМН В.В. Парин, численность сотрудников увеличилась, и Б.М. Гехт стал ученым секретарем лаборатории. В 1970 г. Б.М. Гехт защитил докторскую диссертацию на тему «Миастения и другие формы патологической мышечной утомляемости». Это было первое, сегодня ставшее классическим, фундаментальное исследование в СССР по малоизученной проблеме болезней нервно-мышечной передачи у человека. Монография, опубликованная по материалам диссертации «Синдромы патологической мышечной утомляемости» (1974), даже с учетом стреми-



Б.М. Гехт с сотрудниками в день своего 60-летия 5 августа 1987 г. Слева направо в 1-м ряду (сидят): Г.Э. Улумбекова, Е.Ф. Игнатова, Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, И.И. Андреева; во 2-м ряду (стоят): С.С. Гладышев, С.С. Никитин, М.А. Бжлянский. Фотография сделана Б.И. Залко

тельного развития современной медицинской науки поражает масштабностью клинических наблюдений, детальной проработкой классификации миастении и точностью формулировок. Исследования Б.М. Гехта предвосхитили многие открытые в последующем патофизиологические феномены, лежащие в основе «синаптических» болезней человека. До конца жизни Б.М. Гехт оставался одним из мировых лидеров в изучении механизмов синаптических нарушений у человека и их лечения. Однако недолгая безоблачная научная жизнь вновь омрачилась: в 1971 г. умер академик В.В. Парин, и коллектив лаборатории был расформирован. Б.М. Гехт с группой работавших с ним врачей-неврологов — Е.А. Коломенской, М.И. Самойловым, Д.И. Шагалом, Л.Б. Перельманом, И.А. Строковым и биологом Л.Ф. Касаткиной — перешел в НИИ общей патологии и патофизиологии АМН СССР.

В 1977 г. Б.М. Гехту присвоили звание профессора, и через некоторое время он возглавил созданный по его инициативе в НИИ отдел нервно-мышечной патологии человека с клиникой и поликлиническим отделением на базе ЦКБ № 3 Министерства путей сообщения СССР. Отдел на долгие годы стал визитной карточкой НИИ и больницы.



Справа налево: И.А. Строков, С. С. Гладышев, Б.М. Гехт, М.И. Самойлов, Л.Ф. Касаткина, И.И. Андреева, А.М. Вербицкий, Е.Е. Польшковская, Е.А. Коломенская, М.А. Бжилянский, на заднем плане А.Г. Санадзе. Апрель 1985 г. Фотография сделана С.С. Никитиным

Обладая ясным осознанием перспектив дальнейшего решения медицинских проблем «синаптической» патологии человека, огромным личным обаянием и умением донести свои мысли до властей, профессор Б.М. Гехт в 1983 г. сумел на базе отдела создать Всесоюзный миастенический центр МЗ СССР. Создание центра явилось актом признания важности проблемы синаптических болезней человека, которыми успешно занимался коллектив под руководством Б.М. Гехта. Центр работал в тесном контакте с региональными и республиканскими подразделениями по диагностике и лечению миастении, оказывал методическую, научную и консультативную помощь. Врачи из регионов приезжали в Москву на специализированное обучение, имели возможность при любых затруднениях в диагностике и лечении направить больных в московскую клинику. Врачи Центра часто выезжали по линии санитарной авиации в другие города. Была построена эффективная вертикаль медицинской помощи в конкретной области неврологии. При создании Центра и построении принципов его работы в полной мере проявился талант Б.М. Гехта как организатора медицины.

Уделяя внимание теоретическим и практическим вопросам нарушения нервно-мышечной передачи, Б.М. Гехт активно развивал проблемы патологии периферического нейромоторного аппарата в целом. Основным передовым методом исследования болезней

нервов и мышц в клинических условиях в то время была электромиография (ЭМГ), и Б.М. Гехт быстро вошел в первые ряды мировых лидеров в клинической ЭМГ. Научный коллектив во главе с Б.М. Гехтом не только внедрял в клиническую практику современные методы ЭМГ, но и участвовал в разработке новой отечественной ЭМГ-аппаратуры совместно с отделом под руководством профессора В.П. Гундарова Института медицинского приборостроения МЗ СССР.

В Миастеническом центре изучались проблемы надежности нервно-мышечной передачи, при разных уровнях поражения и нозологических формах нервно-мышечных болезней исследовались особенности распределения мышечных волокон в двигательной единице, анализировались феномены «джиттера», изучались механизмы восстановления периферического нейромоторного аппарата. Б.М. Гехт сформулировал и обосновал стадийность денервационно-реиннервационных изменений при патологии периферического нейромоторного аппарата, описал ряд особенностей функционально-структурных изменений нервно-мышечной передачи при пре- и постсинаптических уровнях поражения. Исследования Б.М. Гехта и сотрудников показали, что при синаптических и денервационных болезнях мышц феномен патологической утомляемости определяется функциональной несостоятельностью всех звеньев периферической нервной системы — мотонейрона, нервно-мышечной передачи и сократи-

тельного аппарата мышцы. На основе анализа состояния вегетативных холинергических синапсов Б.М. Гехт впервые опубликовал данные об их участии в формировании вегетативно-трофических расстройств при синаптических болезнях мышц. Б.М. Гехт также активно и успешно вел самостоятельные исследования по морфологии и гистохимии изменений нервов и мышц, что позволило ему внести вклад и в вопросы изучения воспалительных миопатий, а также полинейропатий. Центр активно сотрудничал с морфологами под руководством члена-корр. АМН СССР О.М. Позднякова, иммунологами и специалистами других медицинских специальностей.

Огромное внимание Б.М. Гехт уделял разработке эффективного лечения больных с нервно-мышечной патологией. Им была создана система поэтапного лечения пациентов с миастенией, включающая хирургическое лечение — тимэктомию, которую Б.М. Гехт совместно с академиком АМН СССР М.И. Кузиным впервые внедрил в нашей стране. Именно Б.М. Гехт стал успешно применять при миастении чрездневную терапию кортикостероидными гормонами, которая позволяет минимизировать побочные эффекты длительной гормонотерапии. Этот метод в дальнейшем распространили и на лечение воспалительных болезней мышц (полимиозитов и дерматомиозитов).

В конечном итоге все это привело к значительным успехам в оказании медицинской помощи пациентам с нервно-мышечными заболеваниями. В 1987 г. Б.М. Гехту было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР, в 1992 г. он избран действительным членом Российской академии медико-технических наук за заслуги в разработке, апробации и внедрении электрофизиологической аппаратуры в практику неврологии в нашей стране, а за заслуги в области медико-биологических исследований был избран действительным членом Российской академии естественных наук. Б.М. Гехт был членом Президиума Всероссийского научного общества неврологов, членом Президиума Общества по клинической физиологии и функциональной диагностике России, членом Экспертного совета АМН СССР (ныне РАМН), членом Комиссии по хронобиологии и хрономедицине АМН СССР, председателем Комиссии по клинической патофизиологии и функциональной диагностике РАМН, членом Совета по общей патологии РАМН, членом Комиссии по нервно-мышечным заболеваниям Международной ассоциации неврологов. Неоднократно был членом и председателем оргкомитетов различных всесоюзных, российских и международных конгрессов, съездов и симпозиумов.

Занимаясь самими разными научными проблемами и организационной работой, Борис Моисеевич ни на один день не прекращал врачебной деятельности. Начиная свой рабочий день в 8 утра, к обязательной «лабораторной пятиминутке», которая начиналась

в 9.00, он уже успевал проконсультировать сложного пациента, посетить особо тяжелого больного в отделении. Только командировка или болезнь могли заставить профессора Б.М. Гехта отложить еженедельный обход или перенести лабораторный разбор сложных случаев. Клинические разборы под председательством Б.М. Гехта выходили за рамки простого обсуждения неврологических синдромов и симптомов, превращаясь в дискуссию и анализ патофизиологических механизмов болезни, и именно это так привлекало молодежь и сотрудников других лабораторий института и отделений больницы, считавших за большую удачу попасть на «гехтовский разбор». Отличительной особенностью этих разборов была не только их дискуссионность и научность, но и обязательное выступление молодых сотрудников отдела и врачей отделения больницы, что было для них настоящей школой академической неврологии. Особо следует отметить корректность, с которой Б.М. Гехт брал на себя всю ответственность за окончательный диагноз. Независимо ни от чего, на первом плане для невролога-клинициста Б.М. Гехта всегда был пациент. Борис Моисеевич мог простить многое, кроме небрежного отношения к больному, и провинившийся ординатор надолго запоминал беседу один на один с профессором.

Педагогические и организаторские таланты Б.М. Гехта ярко проявились в проведении в отделе, а затем Центре, регулярных курсов обучения молодых специалистов из других городов СССР, многие из которых впоследствии защищали диссертации под его руководством и становились его последователями.

Б.М. Гехт поддерживал связи с зарубежными специалистами в области клинической нейрофизиологии и патологии периферического нейромоторного аппарата. В проводимых с участием Б.М. Гехта семинарах и симпозиумах по его приглашению участвовали такие известные мировые специалисты, как И. Гаусманова-Петрусевич, Б. Эмерик, Э. Столберг, В. Трояборг и многие другие.

Требовательный, а порой даже жесткий, Борис Моисеевич превращался в участливого человека, если его сотрудник попадал в сложную ситуацию. Невозможно не вспомнить, насколько просто с ним было в командировках, как деликатно он обходил «острые углы» бытовых и финансовых проблем того времени. Придерживаясь твердых правил дисциплины в возглавляемом им коллективе, он принимал самое активное участие в подготовке и проведении любого праздника и открыто гордился успехами своих сотрудников на популярных в то время новогодних представлениях КВН.

Неумолимое время расставляет акценты в любой судьбе. Сегодня имя профессора Бориса Моисеевича Гехта навсегда вписано в историю отечественной неврологии как яркого, талантливого и ищущего истину ученого.

С.С. Никитин, И.А. Строчков

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие
в I Учредительной конференции, посвященной актуальным вопросам
диагностики и лечения заболеваний периферического нейромоторного аппарата

Дата проведения:

22–23 ноября 2012 г.

Место проведения:

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России

Адрес:

г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28 (ст. м. Красногвардейская)

Организатор:

РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»

При поддержке:

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России

Технический организатор:

ООО «Агентство АБВ-экспо»

Информационная поддержка:

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕГИСТРАЦИЯ

Для регистрации на Конференцию необходимо заполнить анкету на сайте www.neuromuscular.ru
и оплатить регистрационный взнос.

Категория взноса	Ранняя регистрация до 22.10.2012	Поздняя регистрация 23.10.12–22.11.12
Члены НМБ	бесплатно	500 руб.
Не члены НМБ	бесплатно	1000 руб.

ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Срок подачи тезисов – с **01.03.2012 по 01.10.2012 г.**

Тезисы принимаются по e-mail: tezis@neuromuscular.ru

Требования к оформлению:

- не более 2 печатных страниц, шрифт Times New Roman, размер 12, межстрочный интервал 1,5 строки;
- структура: название, ФИО авторов, страна, город, учреждение, e-mail.

После рецензирования научным комитетом конференции тезисы могут быть представлены в виде устного доклада, постера или печатной работы. Сборник материалов конференции получит каждый зарегистрированный участник.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам ООО «Агентство «АБВ-экспо»:

Тел./факс: +7 (495) 988-89-92

Моб. тел.: +7 (962) 954-01-19

E-mail: info@neuromuscular.ru, info@abvexpo.ru

www.neuromuscular.ru, www.abvexpo.ru

Предварительная программа

22 ноября

09.00–09.10 Открытие Конференции

Вступительное слово

Общество специалистов по нервно-мышечным болезням: актуальность создания, итоги работы и перспективы развития
С.С. Никитин (Москва)

09.10–11.30 Заседание «Современное состояние проблемы нервно-мышечных болезней в России и за рубежом» (доклады по 20 мин)

Председатели: *С.С. Никитин (Москва), С.Н. Иллариошкин (Москва), И.А. Строков (Москва)*

Митохондриальные болезни
С.Н. Иллариошкин (Москва)

Современное состояние проблемы синаптических болезней и особенности их диагностики
А.Г. Санадзе (Москва)

Диабетические полинейропатии: состояние проблемы, перспективы
И.А. Строков (Москва)

Болезни двигательного нейрона в XXI веке
С.С. Никитин (Москва)

Возможности и перспективы использования молекулярной диагностики при наследственных нервно-мышечных болезнях
А.В. Поляков (Москва)

Проблемы пациентов с нервно-мышечными заболеваниями
Н.Л. Герасимова (Москва)

Психологические аспекты взаимодействия врача и пациента с нервно-мышечной патологией
Т.В. Тихолаз (Москва)

11.30–12.00 Кофе-брейк

12.00–13.00 Заседание «Морфологические методы диагностики нервно-мышечных болезней» (доклады по 15 мин)

Председатели: *В.С. Сухоруков (Москва), С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)*

Ультраструктурный анализ нервно-мышечной передачи при миастении и синдроме Ламберта–Итона
О.М. Поздняков (Москва), Л.Л. Бабакова (Москва)

Морфологические методы исследования диагностики наследственных нервно-мышечных болезней на современном этапе
В.С. Сухоруков (Москва)

Морфологические методы исследования диагностики воспалительных миопатий
С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)

Морфологическая диагностика алкогольной миопатии
Зиновьева О.Е. (Москва)

13.00–14.00 Обед

14.00–16.00 Заседание «Оригинальные отечественные исследования. Инновации в диагностике нервно-мышечных болезней в России» (доклады по 20 мин)

Председатели: *Н.А. Шнайдер (Красноярск), С.Н. Иллариошкин (Москва), С.С. Никитин (Москва)*

Синдром нервно-мышечных нарушений при критических состояниях в неврологии
А.М. Алашеев (Екатеринбург)

Паранеопластические неврологические синдромы
Д.М. Меркулова (Москва)

Синдром Гийена–Барре в России: диагностические и терапевтические возможности московских и региональных клиник
Н.А. Супонева (Москва)

Современные возможности иммунологических исследований в диагностике нервно-мышечных болезней
С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

МРТ в диагностике заболеваний нервов и мышц
О.В. Крючкова (Москва)

Возможности УЗИ в диагностике заболеваний периферической нервной системы
С.Г. Приписнова (Москва)

16.00–16.30 Кофе-брейк

16.30–17.30 Симпозиум «Болезнь Помпе» (доклады по 15 мин)

Болезнь Помпе: современный взгляд на проблему
С.С. Никитин (Москва)

Лабораторная диагностика болезни Помпе
Е.Ю. Захарова (Москва)

Болезнь Помпе: собственные наблюдения
Н.П. Котлукова (Москва)

Дискуссия

18.00–19.30 Фуршет

23 ноября

09.00–11.20 Заседание «Нейрофизиологические методы исследования в диагностике нервно-мышечных болезней» (доклады по 20 мин)

Председатели: *С.С. Никитин (Москва), С.А. Мальмберг (Москва), А.Л. Куренков (Москва)*

Алгоритмы электромиографического исследования при различных уровнях поражения периферического нейромоторного аппарата
Н.Г. Савицкая (Москва)

Возрастные аспекты миографических исследований при нервно-мышечной патологии в детской практике
А.Л. Куренков (Москва)

Синдром вялого ребенка. Диагностика
С.А. Мальмберг (Москва)

Диагностика радикулопатий
С.Г. Николаев (Владимир)

Интраоперационный мониторинг при патологии периферической нервной системы
М.А. Хить (Москва)

Оценка структурного и функционального состояния нерва при синдроме карпального канала
А.А. Маслак (Москва)

Возможности навигационной ТМС при болезни двигательного нейрона
А.В. Червяков (Москва)

11.20–11.40 Кофе-брейк

11.40–13.00	Заседание «Наследственные нервно-мышечные болезни» (доклады по 20 мин)
	Председатели: <i>Е.Л. Дадали (Москва), Н.А. Шнайдер (Красноярск)</i>
	Алгоритмы диагностики генетически гетерогенных нервно-мышечных болезней <i>Е.Л. Дадали (Москва)</i>
	Хондродистрофическая миотония <i>Н.А. Шнайдер (Красноярск)</i>
	Наследственные моторно-сенсорные нейропатии: клинико-молекулярно-генетические аспекты <i>В.П. Федотов (Воронеж)</i>
	Глютеновые нервно-мышечные синдромы <i>С.В. Копишинская (Нижний Новгород)</i>
13.00–14.00	Обед
14.00–15.20	Заседание «Инновации в лечении нервно-мышечных болезней» (доклады по 20 мин)
	Председатели: <i>А.Г. Санадзе (Москва), Н.А. Шнайдер (Красноярск), С.Н. Иллариошкин (Москва)</i>
	Лечение хронической боли при заболеваниях периферической нервной системы <i>А.Р. Артеменко (Москва)</i>
	Хемоденервация как метод лечения заболеваний с повышением мышечного тонуса и непроизвольными движениями <i>А.Л. Куренков (Москва)</i>
	Дыхательные нарушения при нервно-мышечных болезнях и их коррекция <i>А.Л. Калинин (Москва)</i>
	Неврологические заболевания с нервно-мышечной патологией и эпилепсией. Особенности антиэпилептической терапии <i>К.В. Воронкова (Москва)</i>
15.20–15.40	Кофе-брейк
15.40–16.40	Симпозиум «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия» (доклады по 15 мин)
	Диагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии <i>С.С. Никитин (Москва)</i>
	Лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии <i>Н.А. Супонева (Москва)</i>
	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у детей <i>А.Л. Куренков (Москва), Б.И. Бурсагова (Москва), Л.М. Кузенкова (Москва)</i>
	Дискуссия
16.40–17.00	Подведение итогов. Закрытие конференции

Электронейромиографы производства компании «Нейрософт» для нейро- физиологических исследований

- Электронейромиография (моторная и сенсорная скорость проведения, F-волна, H-рефлекс (в том числе при парной стимуляции), моторный и сенсорный инчинг, тремор, коллизия моторного проведения, коллизия сенсорного проведения)
- Электромиография (спонтанная активность, интерференционная кривая, потенциалы двигательных единиц)
- Нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция, джиттер (single fiber EMG))
- Оценка количества двигательных единиц
- Дополнительные ЭМГ-методики (мигательный рефлекс, сакральный рефлекс, бульбокавернозный рефлекс, T-рефлекс, вызванные кожные симпатические потенциалы)
- Соматосенсорные вызванные потенциалы мозга
- Зрительные вызванные потенциалы мозга
- Слуховые вызванные потенциалы мозга
- Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы
- Когнитивные вызванные потенциалы мозга (P300, MMN, CNV)
- Транскраниальная магнитная стимуляция
- Интраоперационный мониторинг
- Вариабельность ритма сердца
- Отоакустическая эмиссия
- Электроретинография
- Электроокулография



Основана в 1992

ООО «Нейрософт»

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

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

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

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

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

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



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



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



«Скайбокс» — 5-канальный электронейромиограф



БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ



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

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

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

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

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

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

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

Информация для специалистов здравоохранения.

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

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru