

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Диабетическая полинейропатия

Синдром опсоклонуса-миоклонуса

**Проксимальная спинальная
мышечная атрофия типов I–IV**

Детский церебральный паралич

**Инфантильная форма
болезни Помпе**

NEURO
MUSCULAR 3

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*

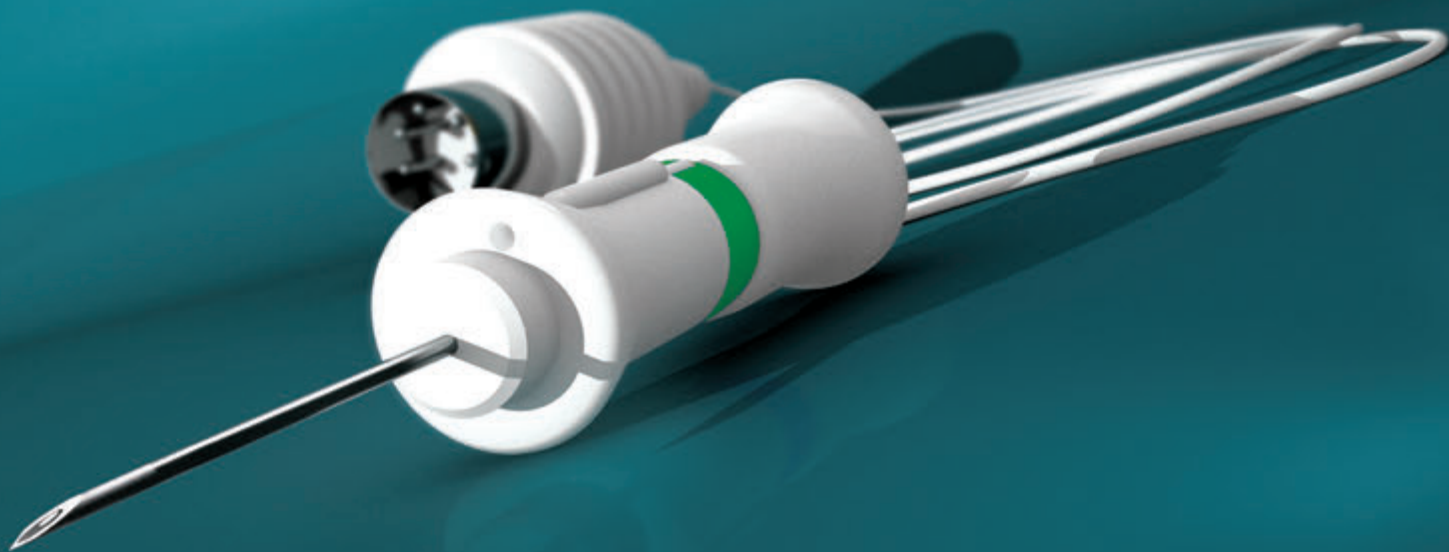
Dantec™

Концентрические игольчатые электроды и соединительные кабели от ведущего мирового производителя.

Максимум возможностей вашего миографа

Какой бы миограф вы ни использовали — зарубежный или отечественный, экспертного класса или бюджетный — с игольчатыми электродами **Dantec** ваш прибор будет иметь на входе максимально реальную форму сигнала при минимальном уровне шума!

*Разъем кабелей подходит к миографу любого производителя



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 торговая марка Dantec принадлежит датской фирме Alpine Biomed (корпорации Natus, США), 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 электродов и миографов **Dantec** в России.
тел./факс: +7 495 645-47-00
sales@im-neuro.ru
www.im-neuro.ru

Серия транскраниальных магнитных стимуляторов «Нейро-МС/Д» для диагно- стических, терапевтических и исследовательских целей

- Амплитуда магнитной индукции — до 4 Тл
- Количество подаваемых во время одного сеанса стимулов — до 10 000
- Типы стимуляции: монофазная, бифазная, theta-burst (TBS), парная
- 2-канальный миограф для регистрации порога моторного ответа
- Режим отложенной зарядки
- Программное обеспечение «Нейро-МС.NET» для управления магнитным стимулятором
- Набор различных видов индукторов (неохлаждаемые, охлаждаемые, плацебо-индукторы)
- Несколько вариантов комплектования
- Возможность использования в плацебо-контролируемых научных исследованиях благодаря наличию плацебо-койлов
- Области применения:
 - неврология
 - эпилептология
 - психиатрия
 - травматология и ортопедия
 - педиатрия и детская неврология
 - пульмонология
 - офтальмология
 - научные исследования

Магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» состоит из отдельных блоков: основного блока, блока расширения, блока охлаждения, дополнительного блока питания.

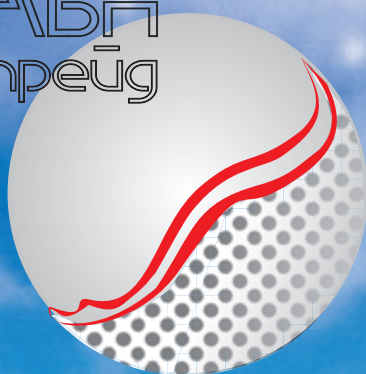
Модульная архитектура позволяет комбинировать блоки для получения конфигурации, соответствующей именно вашим потребностям.



Нейрософт
Медицинское диагностическое оборудование

com@neurosoft.ru www.neurosoft.ru
Телефон: +7 4932 24-04-34 Факс: +7 4932 24-04-35
Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5
Россия, 153000, г. Иваново, Главпочтамт, а/я 10

АВН
трейд



ОБУВЬ И ОДЕЖДА ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ СВОЕГО ДЕЛА

Анатомические сабо изготовлены из натуральных материалов (деревянная колодка, натуральная кожа) с использованием новейших технологий.

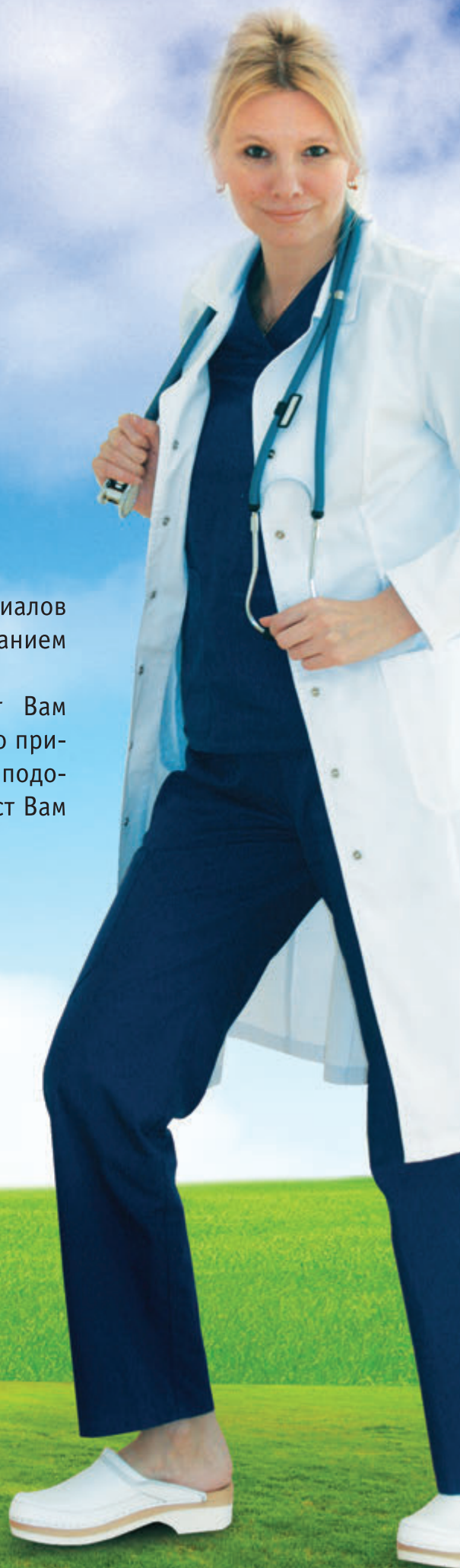
Разнообразная цветовая гамма не только поднимет Вам настроение, но и придаст Вашему внешнему виду особую привлекательность как на работе, так и вне работы. Удачно подобранный цвет обуви из натуральных материалов придаст Вам солидности и индивидуальности.

Компания АВН-трейд

☎ **8 (985) 975-10-10**

www.avntrade.ru

www.klomps.ru
info@avntrade.ru



БОЛИ В СПИНЕ?

МИЛЬГАММА

ПЕРВЫЙ* НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Безболезненные инъекции
- Применяется в 27 странах мира



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. Спирин (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухоруков (Москва)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)

проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)

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

проф., д.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 С 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. Супоновой
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru

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

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.Ю. Тихонов

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 1818-8346
Нервно-мышечные
болезни.
2013. № 3. 1—64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2013

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

3'13

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>Andrew J.M. Boulton, Peter Kempler, Alexander Ametov, Dan Ziegler</i> Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии	8
<i>П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова, А.Ю. Казаков</i> Хроническая поясничная боль: возможности предупреждения и лечения	16
<i>Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова, В.А. Ежикова</i> Синдром опсоклонуса—миоклонуса	22
<i>В.В. Забненкова, Е.Л. Дадали, А.В. Поляков</i> Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I—IV: особенности молекулярно-генетической диагностики	27
<i>П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова, А.В. Чугунов, А.Ю. Казаков</i> Ведение пациента с поясничной болью: проблемы эффективности и безопасности	32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Л. Куренков, С.С. Никитин, А.Р. Артеменко, Б.И. Бурсагова, Л.М. Кузенкова, С.А. Петрова, О.А. Клочкова, А.М. Мамедьяров.</i> Хемоденервационное лечение препаратом ботулинического токсина типа А спастических форм детского церебрального паралича	40
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>В.П. Федотов, И.С. Клейменова, Т.В. Федотова, Д.С. Степанов, Е.А. Проскурина, Е.Ю. Захарова</i> Болезнь Помпе, инфантильная форма (первый случай диагностики в Воронеже)	49
--	----

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Отчет о проведении 5-й международной конференции по неинвазивной стимуляции мозга 19—21 марта 2013 г.	54
Отчет о конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике» памяти профессора Г.А. Щекутьева. Москва, 11—12 апреля 2013 г.	56

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов. Часть III: М — Р	58
---	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>Andrew J.M. Boulton, Peter Kempler, Alexander Ametov, Dan Ziegler</i> Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy?	8
<i>P.R. Kamchatnov, Kh.Ya. Umarova, A.Yu. Kazakov</i> Chronic low back pain: possibilities for prevention and treatment	16
<i>N.A. Shnayder, E.A. Kantimirova, V.V. Ezhikova</i> Opsoclonus-mycoclonus syndrome	20
<i>V.V. Zabnenkova, E.L. Dadali, A.V. Polyakov</i> Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis	25
<i>P.R. Kamchatnov, Kh.Ya. Umarov, A.V. Chugunov, A.Yu. Kazakov</i> Management of a patient with low back pain: the problems of efficiency and safety	32

ORIGINAL REPORTS

<i>A.L. Kurenkov, S.S. Nikitin, A.R. Artemenko, B.I. Bursagova, L.M. Kuzenkova, S.A. Petrova, O.A. Klochkova, A.M. Mamedyarov</i> Botulinum toxin type A chemodenervation treatment in spastic forms of infantile cerebral palsy	30
--	-----------

CLINICAL DISCUSSION

<i>V.P. Fedotov, I.S. Kleimenova, T.V. Fedotova, D.S. Stepanov, E.A. Proskurina, E.Yu. Zakharova</i> Infantile-onset Pompe disease (the first case diagnosed in Voronezh)	49
---	-----------

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Report on the 5th International Conference on Noninvasive Brain Stimulation, 19–21 March, 2013.	54
Report on the Conference in memory of Prof. G.A. Shchekutyev on Clinical Neurophysiological Studies. Moscow. 11–12 Apr, 2013.	56
English-Russian glossary of the most common neurophysiology terms. Part III: M–P	58

Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии

Andrew JM Boulton¹, Peter Kempler², Alexander Ametov³, Dan Ziegler⁴

¹ Centre for Endocrinology and Diabetes, University of Manchester, Manchester, UK;

² 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

³ Russian Medical Academy for Advanced Studies, Moscow, Russia;

⁴ Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Department of Metabolic Diseases, University Hospital, Düsseldorf, Germany

Перевод: С.С. Никитин

Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДДСП) встречается приблизительно у трети больных с диабетом и ассоциируется с выраженными болевыми синдромами и повышенной смертностью. Диагностика и клиническая оценка ДДСП остается непростой проблемой не только для врачей общей практики, но и для специалистов, принимающих участие в клинических испытаниях. Оптимальный контроль диабета является первоочередной задачей в профилактике развития и ведении пациентов с ДДСП. Однако одного гликемического контроля недостаточно для предотвращения развития и прогрессирования ДДСП, особенно при диабете 2-го типа. Кроме того, у значительной части больных не удается достичь нормогликемии. Значительные успехи достигнуты в контроле симптоматических нейропатических болей, но при этом остается проблема сенсорного дефицита и патогенеза ДДСП. Выбор терапевтических возможностей влияния на естественное течение болезни ограничен. Исследовано несколько патогенетических терапевтических подходов, но результаты клинических испытаний не дали ожидаемых результатов, а в некоторых случаях даже оказались разочаровывающими. Несмотря на это, в ряде рандомизированных контролируемых исследований по использованию патогенетического лечения показано обнадеживающее клиническое улучшение относительно нейропатических нарушений в конечных точках, особенно при использовании α -липоевой кислоты и актовегина. Возможность влияния на течение ДДСП требует дальнейшего подтверждения в клинических исследованиях наряду с пониманием механизмов действия многообещающего лечения.

Ключевые слова: диабетическая периферическая нейропатия, диагностика нейропатии, гликемический контроль, противоболевая терапия, патогенетическая терапия

Введение

Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДДСП) развивается у не менее трети пациентов, страдающих сахарным диабетом, и увеличивает смертность и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и трофических нарушений [1–4].

Болевые симптомы развиваются у 13–34 % пациентов с диабетом, причем риск появления болевых нейропатических симптомов значительно выше при диабете 2-го типа [4, 5]. Болевые ощущения приводят к ухудшению сна, раздражительности, депрессии и нарушению физиологических функций. ДДСП служит частой причиной язвенных поражений кожи или диабетической стопы, которые могут привести к ампутации. Нейропатические боли и сенсорный дефицит являются предикторами кардиальной смерти и нефатальных инфарктов миокарда [6].

Несмотря на значительные успехи в симптоматическом лечении нейропатической боли с использованием прегабалина или дулоксетина, практически нет путей влияния на патогенез ДДСП. Результаты ограниченных клинических испытаний не дали ожидаемых результатов, а в ряде случаев даже оказались разочаровывающими. Для таких препаратов, как α -липоевая

кислота и актовегин, недавно показана потенциальная возможность влияния на течение болезни, но для полного подтверждения наблюдаемых эффектов необходимы дополнительные исследования.

Диагностика и оценка

Диагностика и клиническая оценка ДДСП остается непростой проблемой не только для врачей общей практики, но и для специалистов, принимающих участие в клинических испытаниях. Диагностика ДДСП основана на результатах клинического осмотра и субъективном описании характера боли пациентом. ДДСП характеризуется дистальными, симметричными нейропатическими симптомами, обычно обостряющимися ночью. Симптомы могут часто присутствовать без очевидных проявлений. Недостаточность диагностики может существенно влиять на результаты оценки, особенно неврологических симптомов, в конечных точках клинических исследований (например, с использованием неврологических шкал) и приводить к недостаточно достоверной оценке улучшения состояния.

Для оценки частоты и тяжести болевого синдрома можно использовать несколько простых числовых шкал (например, визуальная аналоговая шкала, шкала

Ликерта). Также для регистров и клинических исследований используются и другие валидизированные шкалы, такие как Опросник по симптомам невропатической боли (Neuropathic Pain Symptom Inventory), Краткий опросник оценки выраженности боли (Brief Pain Inventory) или Вопросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire) [7]. Качество жизни оценивается с использованием специальных шкал оценки нейропатической боли — NeuroQoL, NePIQoL (Neuropathic Pain Impact или Quality-of-Life).

Вопросник нейропатической боли

Обнаруженные при клиническом осмотре нарушения могут быть использованы для составления нейропатического индекса [8].

Симптомы можно оценить, используя общеизвестные суммарные индексы, например такие, как Шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS), Клиническая шкала оценки нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score, TCNS) или Шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS). Другие способы диагностики нейропатических изменений включают Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument), который оценивает внешний вид стопы, наличие нейропатических трофических язв, наличие рефлексов с ахилловых сухожилий и вибрационного чувства с использованием камертона, и Шкалу неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS), которая включает оценку вибрационного чувства, рефлексов с ахилловых сухожилий, болевого чувства в ответ на укол булавкой и температурного чувства. Перечисленные и другие суммарные шкалы часто используются в клинических исследованиях. Однако все они основаны на субъективных ощущениях пациента и отличаются вариабельностью. Существующие клинические шкалы также часто малочувствительны при наличии минимальных изменений симптомов во время клинических исследований.

Для объективизации результатов в конечных точках исследования и для подтверждения диагноза также часто используются количественные сенсорные тесты (quantitative sensory tests), такие как тест порога вибрационной чувствительности (ПВЧ, vibration perception threshold, VPT) и исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам. Определение СРВ по моторным волокнам считается стандартным методом исследования в конечных точках клинических исследований, так как получаемые результаты отличаются воспроизводимостью и коррелируют с развивающимися структурными изменениями. Недостатком метода является то, что получаемые значения отражают в основном состояние толстых, а не тонких нервных волокон [9].

Объективная оценка в конечных точках более информативна для определения повреждения и утраты нервных волокон периферических нервов в проводимых

клинических исследованиях. Предлагается использовать минимально инвазивную биопсию кожи для оценки плотности интрадермальных нервных волокон (IENFD), но, будучи инвазивной процедурой (даже если и минимально), она обременительна для пациента и исследователя. Альтернативой IENFD является корнеальная конфокальная микроскопия (ККМ), позволяющая непосредственно визуализировать измененный в результате диабета нерв, метод по чувствительности не уступающий биопсии и поэтому способный заменить инвазивную процедуру в клинических исследованиях [10]. Клиническая пригодность ККМ в оценке диабетической нейропатии недавно продемонстрирована в исследовании, показавшем, что волокно корнеального нерва значительно уменьшалось по размеру у пациента с диабетом, имеющего минимальные проявления ДДСП, по сравнению с пациентами с диабетом, не имеющими ДДСП, и здоровыми испытуемыми [11]. Длина волокон корнеального нерва достоверно коррелировала с результатами других диагностических тестов по нейропатии и выделенным факторам риска нейропатии при сравнении с плотностью ветвления веточек корнеального нерва или извитостью нервных волокон. Однако, прежде чем рекомендовать использование ККМ в качестве рутинного метода для клинических исследований, необходима дополнительная информация.

Оптимальный гликемический контроль

Хроническая гипергликемия — основной фактор риска развития диабетической нейропатии, и поэтому контроль оптимального гликемического уровня считается первостепенной задачей при ДДСП. Обсервационные исследования показывают, что недостаточный гликемический контроль и повышенный уровень глюкозы в крови служат плохими прогностическими факторами в отношении развития нейропатической боли [12]. При этом контроль только гликемического профиля недостаточен для предотвращения развития и прогрессирования ДДСП [13].

Наблюдение пациентов с диабетом 1-го типа показало, что интенсивная терапия диабета замедляет развитие ДДСП. По данным исследований по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), использование инсулина в течение 5 лет привели к снижению на 60 % случаев развития нейропатии по сравнению с группой пациентов, получающих стандартное лечение [13]. В эпидемиологическом исследовании по ведению пациентов с диабетом и его осложнениями (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) частота развития ДДСП была значительно ниже у пациентов, получающих интенсивную инсулинотерапию, по сравнению с больными, получающими стандартное лечение инсулином [14]. Выявленный положительный эффект (так называемый период метаболической памяти) удерживался до 13–14 лет после окончания исследования DCCT.

Следует отметить, что для диабета 2-го типа в большинстве исследований не было выявлено столь очевидного эффекта интенсивной терапии и связи с титрами гликемического профиля и исходом нейропатии. Определенные наблюдения положительного эффекта интенсивной терапии по сравнению с обычными схемами лечения констатированы в проспективном исследовании диабета в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS), в котором у 3867 пациентов с вновь выявленным диабетом 2-го типа низкая степень нарушения ПВЧ отмечена у получавших интенсивную терапию по сравнению с получавшими общепринятое лечение [15]. Однако выявленные положительные тенденции были очевидны только через 15 лет после лечения (относительный риск (ОР) 0,60; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,94), при том что в сроки анализа через 3 года 6, 9 и 12 лет достоверных различий между группами не обнаружено (UKPDS 1998). В последнем метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включая UKPDS, в которых обсуждался вопрос о развитии или прогрессировании нейропатии, не было показано достоверного снижения анализируемых признаков в сравниваемых группах пациентов, получавших интенсивную или стандартную терапию (ОР 0,99; 99 % ДИ 0,95–1,03; см. рисунок) [16].

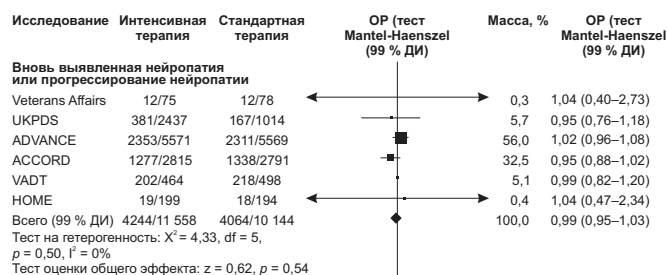
Необходимо отметить, что в отличие от DCCT исследования диабета 2-го типа включали более ограниченную оценку ДДСП. Более того, в дизайне ни одного из этих исследований не было задачи оценки влияния интенсивной терапии на ДДСП.

Эти результаты подтвердились в последнем обзоре, основанном на 17 рандомизированных исследованиях, анализирующих вопрос о том, насколько жесткий контроль уровня глюкозы может предотвратить развитие нейропатии (7 исследований по диабету 1-го типа, 8 исследований диабета 2-го типа и 2 исследования обоих типов диабета) [17]. При диабете 1-го типа жесткий контроль глюкозы достоверно предотвращал клинические проявления нейропатии, снижение СРВ и изменение

ПВЧ. При диабете 2-го типа жесткий контроль уровня глюкозы также уменьшал клинические проявления нейропатии, хотя это уменьшение не достигало статистической достоверности. При этом жесткий контроль уровня глюкозы уменьшал ранее выявленные нарушения СРВ и изменение вибрационной чувствительности, что позволило авторам сделать общий вывод о потенциальном, но относительно скромном снижении проявлений нейропатии у пациентов, принимавших участие в исследовании по контролю титров гликемического профиля.

Лечение боли

Симптоматическое лечение боли является краеугольным камнем в ведении пациентов с диабетической нейропатией. Эффективность ряда препаратов была показана в ряде РКИ. В первую очередь это касается трициклических антидепрессантов (например, amitriptилина), таких селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина, как дулоксетин и венлафаксин, и антиконвульсантов (прегабалин, габапентин). Лакосамид (Lacosamide) является другим новым антиконвульсантом, который также показал многообещающие результаты в ходе отдельных исследований, но при этом в европейском плацебоконтролируемом исследовании по ДДСП не удалось подтвердить эффективность в первичной конечной точке (по цифровой шкале оценки боли) [18], и препарат не был лицензирован для применения. В рандомизированном исследовании 379 пациентов с диабетическими периферическими нейропатическими болями декстрометорфан (dextromethorphan), назначаемый вместе с гуанидином, оказался значительно более эффективным по сравнению с плацебо [19]. В качестве 1-й линии терапии болевой ДДСП рекомендуются трициклические антидепрессанты, препараты СИОЗС или антиконвульсанты, причем выбор препарата определяется коморбидным состоянием [6]. На основании данных исследования было установлено: из группы СИОЗС предпочтительным препаратом является дулоксетин, а из антиконвульсантов – прегабалин. Если на фоне терапии 1-й линии боль снижается недостаточно, рекомендуется переключить пациента на другой препарат 1-й линии. Если по-прежнему боль остается выраженной, возможно добавление опиоидных/опиоидоподобных препаратов, таких как оксикодон или трамадол. Кратковременное использование опиоидов может быть полезно, особенно в составе комбинированной терапии [20]. Несмотря на это, недостаточный ответ на лечение и частые побочные эффекты представляют достаточную проблему для многих противоболевых препаратов. Частично в связи с ограничениями по использованию системных препаратов локальная терапия и нефармакологические подходы также находят свое применение. У пациентов с диабетом используются топические средства для снижения болевого синдрома при нейропатии типа крема с кап-



Результаты метаанализа РКИ выраженности нейропатии, в которых не выявлено достоверного снижения встречаемости признака при интенсивной и стандартной терапии [16]

саицином, который при местном применении снижает боль и улучшает качество жизни [21], пластырь с лидокаином, который широко используют для снижения постгерпетических болей [22] и который недавно был рекомендован для применения при ДДСП, гель с клонидином, значительно снижающий боли в стопах согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 179 пациентов [23]. Нефармакологическое лечение болевой нейропатии также включает и физиотерапевтические методы — погружение в холодную воду, акупунктуру, чрескожную электрическую стимуляцию (TENS) и высоковольтную внешнюю стимуляцию мышц (high-tone external muscle stimulation, НТЕМС), хотя достоверность эффективности перечисленных методов до конца не определена. В связи с отсутствием контролируемых исследований хирургическая декомпрессия нервов не рекомендована в качестве терапии выбора [7, 24].

Несмотря на достижения в области контроля боли и доступность эффективных анальгезирующих препаратов для контроля болевой нейропатии, необходимо отметить, что ни один из предложенных агентов не влияет на проблему сенсорного дефицита (сенсорных нарушений) и не влияет на естественное течение ДДСП. Это лишний раз подчеркивает важность поиска препаратов, которые будут непосредственно влиять на прогрессирование болезни [25].

Терапия, направленная на изменение течения болезни

В последнее время предложено несколько терапевтических подходов, направленных на мультифакториальные патогенетические механизмы ДДСП. В основу предлагаемых терапевтических подходов положен принцип влияния на подлежащий патофизиологический механизм развития ДДСП, позволяющий замедлять прогрессирование болезни. Успех лечения основан на патогенетическом подходе, который учитывает состояния гипергликемии, т. е. случаи, когда достичь нормогликемии трудно или невозможно у многих пациентов. Исследовано влияние нескольких препаратов на проявления нейропатии.

Однако, несмотря на то что была показана эффективность на моделях животных, многие препараты оказались неэффективны в клинических исследованиях при тестировании таких параметров, как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и рибоксистаурин (riboxistaurin), ингибитор протеин киназы C-beta (PKC β). На протяжении нескольких десятилетий исследовались самые разные классы препаратов, которые не показали желаемой эффективности или были небезопасны (например, ингибиторы редуктазы альдолазы, ARIs).

Было высказано предположение, что невозможность продемонстрировать эффект лечения в предыдущих исследованиях связана с тем, что прогрессирование выявленной ДДСП было медленнее, чем считалось

ранее, и достоверно не отличалось по показателям от группы получавших плацебо [26]. Если это действительно так, то продемонстрировать постепенное увеличение нейропатических изменений в конечных точках исследования достаточно трудно, особенно с учетом возможного эффекта плацебо [27]. Сопутствующая терапия кардиологических коморбидных расстройств также может положительно влиять на функцию периферических нервов (например, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), препаратов, снижающих содержание холестерина), что следует учитывать при рассмотрении оцениваемых параметров. Несмотря на это, патогенетическое лечение показало свою эффективность при анализе данных в конечных точках (см. таблицу). Альфа-липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин лицензированы и рекомендованы для терапии ДДСП в ряде стран Европы, в то время как такие ингибиторы редуктазы альдолазы (ИРА), как эпалрестат, разрешены к применению в Японии и Индии.

Ингибиторы редуктазы альдолазы

Редуктаза альдолазы является ключевым ферментом в метаболизме полиолов и, как было показано, служит возможным фактором, приводящим к развитию и прогрессированию диабетической нейропатии. В связи с этим ИРА привлекают внимание исследователей в качестве возможного патогенетического лечения ДДСП. Несколько препаратов ИРА были исследованы в терапии ДДСП, но не рекомендованы к применению в связи с малой эффективностью (например, поналрестат) или выраженными побочными эффектами (например, толрестат, зенарестат, лидорестат).

Однако такой препарат ИРА, как эпалрестат, достоверно снижал выраженность нейропатических симптомов через 12 нед от начала терапии согласно данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 196 пациентов [28]. Кроме того, продолжительное лечение эпалрестатом хорошо переносится пациентами и, по данным 3-годичного мультисетового плацебоконтролируемого исследования, задерживает прогрессирование диабетической нейропатии [29].

Следующим исследованным ИРА является ранирестат. В ходе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 549 больных с ДДСП минимальной и средней степенью выраженности ранирестат улучшал функциональное состояние моторных волокон периферических нервов, но при этом не выявлено достоверного улучшения состояния сенсорных волокон в сравнении с группой плацебо [30]. Результаты количественного сенсорного тестирования (TCNS) оказались отрицательными.

Альфа-липоевая кислота

Все больше данных, подтверждающих, что оксидативный стресс, обусловленный повышенным образованием свободных радикалов и/или дефектом анти-

оксидантной защиты, участвует в патогенезе ДДСП [31]. Альфа-липоевая кислота используется в качестве антиоксидантной симптоматической терапии ДДСП более 40 лет. Метаанализ данных 1258 пациентов показал, что внутривенное (в/в) введение α -липоевой кислоты в течение 3 нед достоверно снижает симптомы нейропатии и нейропатического дефицита [32], что наглядно продемонстрировано в недавнем обзоре Кохрана [33]. Положительный результат также отмечен и при пероральном приеме препарата в течение 5 нед [34]. В мультицентровом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании NATHAN 1, включавшем 460 больных с ДДСП малой и средней степени выраженности, пероральный прием α -липоевой кислоты в течение 4 лет не влиял на результаты анализа в конечных точках (по данным Neuropathy Impairment Score (NIS) Lower Limbs (NIS-LL) плюс 7 нейрофизиологических тестов), но при

этом отмечены снижение прогрессирования нейропатических симптомов и субъективное улучшение состояния [35]. Терапия хорошо переносилась пациентами без каких-либо существенных побочных явлений.

Актовегин

Актовегин — депротеинизированный ультрафильтрат крови телят, состоящий более чем из 200 активных биологических субстанций, которые влияют на многие внутриклеточные процессы. Биологическое действие актовегина проявляется плеiotропным нейропротекторным и метаболическим эффектами: повышает транспорт и потребление кислорода, утилизацию глюкозы, увеличивает число выживших нейронов, приводит к подавлению активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, снижает оксидативный стресс, активирует транскрипционный фактор *NF- κ B*, снижает апоптоз [36].

В ходе мультицентрового исследования 567 пациентов с симптоматической ДДСП рандомизированно

Патогенетическая терапия диабетической периферической нейропатии

Препарат	Механизм действия	Доказательства
Ингибиторы редуктазы альдозазы: эпалрестат ранирестат	Метаболизм полиола ↓	Уменьшение выраженности нейропатических симптомов в 12-недельном РКИ ($n = 196$) [28]. Замедление прогрессирования ДДСП (моторная СРВ, F-МЛ, ПВЧ) в 3-летнем РКИ ($n = 594$) [29]. Улучшение моторной, но не сенсорной СРВ в 1-годовом РКИ ($n = 549$). Отсутствие изменений по модифицированному TCNS или по количественному сенсорному тестированию [30]
Альфа-липоевая кислота	Продукты окисления ↓	Уменьшение выраженности нейропатических симптомов и дефицита при в/в [32, 33] и пероральном [34, 35] применении. Уменьшение нейропатического дефицита/замедление прогрессирования в 4-годичном РКИ, но отсутствие достоверных изменений в первичной конечной точке (NIS-LL плюс 7 нейрофизиологических тестов) [35]
Актовегин	Поли(АДФ-рибоза) ↓ Апоптоз ↓ Продукты окисления ↓ Оксигенация ↑ Транспорт глюкозы ↑	Достоверное улучшение по шкалам TSS, ПВЧ, NIS-LL, сенсорной функции и качества (по SF-36) в РКИ (6 мес, $n = 567$) [47]
Вазодилататоры: ингибиторы АПФ (трандолаприл) аналоги простагландина	Кровоснабжение нерва ↑	Увеличиваются: СРВ по моторным волокнам и амплитуда М-волны для малоберцового нерва, амплитуда потенциала икроножного нерва; снижается F-МЛ через год в РКИ ($n = 41$, нормотензивные пациенты). Нет улучшения по шкале ПВЧ, вегетативным показателям, симптомам нейропатии и шкале дефицита [38]. Снижение риска периферической нейропатии (TNS) через 3 года комбинированной терапии делаприлом и мандипином или монотерапии делаприлом в сравнении с плацебо [39]. Простагландин E1 в липидных микросферах (Lipo-PGE1) дает положительный эффект в отношении субъективных симптомов нейропатии, но не влияет на моторную и сенсорную СРВ [45]
Бенфотиамин	Метаболизм транскетолазы: тиамин ↑	Улучшение по шкале NIS в популяции (по PP, но не по ITT), но не по TSS через 6 нед в РКИ ($n = 133$) [42]. Улучшение по NIS через 3 нед в РКИ [43]. Общий положительный терапевтический эффект при оценке нейропатического статуса отмечен через 6 нед [44]. В 2-годичном исследовании не показано влияния на функцию периферических нервов [45]
С-пептид	Кровоснабжение нерва ↑	Улучшение сенсорной СРВ, показателей ПВЧ и по шкале NIS через 6 мес в РКИ ($n = 139$, диабет 1-го типа) [47]

ITT — intent-to-treat; F-МЛ — минимальная латентность F-волны; NCV — nerve conduction velocity; NIS — Neuropathy Impairment Score; NIS-LL — Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs; PP — per-protocol; QoL — quality of life; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СРВ — скорость распространения возбуждения; TCNS — Toronto Clinical Neuropathy Score; TNS — Total Neuropathy Score; TSS — Total Symptom Score; VEGF — Vascular endothelial growth factor; ПВЧ — порог вибрационной чувствительности. Подробности — см. текст

получали в течение 20 дней в/в инъекции актовегина (2000 мг/сут) с последующим назначением актовегина в таблетках 3 раза в день (1800 мг/сут) или плацебо в течение 140 дней [37]. В обеих первичных конечных точках исследования отмечено улучшение на фоне терапии актовегином по шкале TSS и показателям ПВЧ. Терапия актовегином также приводила к значительному улучшению сенсорной функции по шкале NIS для нижних конечностей (NIS-LL) и Опроснику качества жизни (SF-36), но при этом следует отметить, что улучшение по шкале NIS-LL в целом не было статистически достоверным. Терапия актовегином хорошо переносится и по побочным проявлениям не отличается от плацебо. Несмотря на улучшения, отмеченные в РКИ по актовегину, требуется больше данных для подтверждения возможного положительного эффекта терапии при ДДСП. Возможно, в другом аналогичном исследовании потребуются более жесткие условия с подбором разных популяций пациентов (например, больных с более тяжелыми проявлениями болезни или гетерогенной этнической когорты). С учетом последних достижений с ССМ следует обратить на это внимание и включить эти пункты в конечные точки подобного исследования. Кроме того, результаты подобных исследований имеют большое значение для дальнейших исследований механизма действия актовегина в релевантных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Дизайн будущих исследований должен предполагать достижения стабильного нейропатического состояния большой продолжительности (до 4 лет). Кроме того, клинические испытания по анализу терапии, влияющей на ДДСП, должны быть методологически стандартизованы в соответствии с требованиями, позволяющими ясно сравнивать результаты лечения.

Вазодилататоры (ингибиторы АПФ и простагландин E1)

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях с участием 41 пациента с нормальным артериальным давлением с диабетом 1-го или 2-го типа и нейропатией малой выраженности терапия трандолаприлом, ингибитором АПФ, ассоциировалась с улучшением нескольких параметров СРВ по нерву, но не с параметрами ПВЧ, нейропатическими симптомами или сенсорным дефицитом [38]. Было показано, что ингибитор АПФ (только делаприл или в комбинации с манидипином, блокатором кальциевых каналов) также уменьшает прогрессирование диабетической нейропатии у пациентов с диабетом 2-го типа и имеющих гипертензию [39]. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения роли ингибиторов АПФ в терапии ДДСП.

Простагландин E1 (PGE1) также обладает периферическим сосудорасширяющим действием и, как показали результаты исследований, оказывает положительное влияние на ДДСП. В ходе небольшого пилотного исследования 27 пациентов с ДДСП были рандомизированы в группу для в/в терапии упакованным в липид-

ные микросферы PGE1 (lipo-PGE1), получающих препарат 1 раз в день в течение 2 нед и на группу контроля. Применение PGE1 уменьшало субъективные симптомы и сенсорную функцию (тестирование проводилось по 18 точкам на стопе с помощью монофиламента Semmes–Weinstein), но не влияло на моторную СРВ [40]. Препарат получил широкое распространение в Японии для лечения диабетических язв стопы [41], но любые заключения по влиянию на течение ДДСП нуждаются в дальнейших исследованиях.

Бенфотиамин

Бенфотиамин — жирорастворимый дериват тиамина, который подавляет три основных метаболических пути, участвующих в патогенезе сосудистых нарушений, вызванных гипергликемией. В рандомизированном двойном слепом исследовании BENDIP терапия бенфотиамином в течение 6 нед ассоциировалась с улучшением по шкале NSS, хотя это было показано только при обработке протоколов и не выявлено при обработке интернет-опросника. По сравнению с группой плацебо не было выявлено положительных изменений по общей шкале неврологических симптомов TSS [42]. В другом краткосрочном исследовании показан дозозависимый положительный эффект бенфотиамин при ДДСП [43, 44]. В недавнем 2-годичном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании пациентов с диабетом 1-го типа показан достоверный эффект бенфотиамин на состояние периферических нервов и выбранные растворимые воспалительные биомаркеры [45]. Однако это исследование имело несколько ограничений (особенно если учесть то, что основная часть включенных в исследование не имела исходных сведений о нейропатии или воспалении), в связи с чем требуется проведение дальнейших долгосрочных исследований с оценкой в конечных точках.

C-peptid

C-пептид увеличивает активность эндотелиальной синтазы азота (NO-синтазы) и активность Na⁺, K⁺-АТРазы, стимулирует факторы транскрипции и нейротрофические факторы, уменьшает обусловленные диабетом функциональные и структурные изменения в периферических нервах модельных животных [46]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях 139 пациентов на ранних стадиях диабета 1-го типа заместительная терапия C-пептидом через 6 мес приводит к улучшению СРВ по сенсорным волокнам, показателей по шкале оценки нейропатии и по данным ПВЧ [47].

Заключение

ДДСП представляет значительные диагностические и терапевтические трудности. Гликемический контроль остается основной задачей в предотвращении и задержке прогрессирования ДДСП. Однако для пациентов 2-го типа данный показатель является далеко не единственным. Часто добиться нормогликемического состо-

яния не удастся у многих больных. Болевую нейропатию можно контролировать с помощью разных препаратов, которые не оказывают влияния на состояние сенсорных волокон и развитие сенсорного дефицита, а также не влияют на патогенетические механизмы болезни. Терапия, направленная на патофизиологический процесс, лежащий в основе ДДСП, является важным элементом в коррекции нейропатических изменений. Были исследованы несколько препаратов, но

результаты клинических исследований часто дают разочаровывающие результаты

Данная публикация суммирует результаты дискуссии экспертной панельной встречи, состоявшейся 8 декабря 2011 г. в Дубае на Всемирном диабетическом конгрессе, организованном Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Редакционная поддержка осуществлялась Andy Bond of Spirit Medical Communications Ltd. с поддержкой Takeda Pharmaceuticals International GmbH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
2. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C., Nuber A., Pozza G., Ward J.D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377–84.
3. Cabezas-Cerrato J. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263–69.
4. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
5. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
6. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A., Davey J.A., Barrett E.J., Taillefer R., Heller G.V., Iskandrian A.E., Wittlin S.D., Filipchuk N., Ratner R.E., Inzucchi S.E. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–55.
7. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
8. Papanas N., Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2011;25:44–51.
9. Tavakoli M., Mojaddidi M., Fadavi H., Malik R.A. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:192–7.
10. Tavakoli M., Quattrini C., Abbott C., Kallinikos P., Marshall A., Finnigan J., Morgan P., Efron N., Boulton A.J., Malik R.A. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1792–7.
11. Edwards K., Pritchard N., Vagenas D., Russell A., Malik R.A., Efron N. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom*. 2012;95:348–54.
12. Oyibo S.O., Prasad Y.D., Jackson N.J., Jude E.B., Boulton A.J. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002;19:870–3.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
14. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A., Waberski B.H., Lachin J.M. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–6.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;352:837–53.
16. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
17. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Jun 13;6:CD007543.
18. Ziegler D., Hidvégi T., Gurieva I., Bongardt S., Freynhagen R., Sen D., Sommerville K. Lacosamide SP743 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33:839–41.
19. Shaibani A.I., Pope L.E., Thisted R., Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* 2012;13:243–54.
20. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houliden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
21. Mason L., Moore R.A., Derry S., Edwards J.E., McQuay H.J. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991–5.
22. Davies P.S., Galer B.S. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004;64:937–47.
23. Campbell C.M., Kipnes M.S., Stouch B.C., Brady K.L., Kelly M., Schmidt W.K., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Campbell J.N. Randomized control trial of topical

clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012 Jun 8 [Epub ahead of print].

24. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:208–20.
25. Kempler P., Stirban A., Tesfaye S., Czupryniak L., Gurieva I., Mankovsky B.N., Spallone V., Veresiu A., Schnell O. Need for pathogenetically oriented therapy of neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 2011;20:143–150.
26. Boulton A.J. Whither clinical research in diabetic sensorimotor peripheral neuropathy? Problems of end point selection for clinical trials. *Diabetes Care* 2007;30:2752–3.
27. Dyck P.J., Norell J.E., Tritschler H., Schuette K., Samigullin R., Ziegler D., Bastyr E.J. 3rd, Litchy W.J., O'Brien P.C. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 2007;30:2619–25.
28. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y., Sakamoto N., Kikkawa R. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995;49:269–77.
29. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto N., Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:1538–44.
30. Bril V., Hirose T., Tomioka S., Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009;32:1256–60.
31. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011;7:573–83.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114–21.
33. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha-lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012:456279.
34. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365–70.
35. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.
36. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012; doi: 0.1016/j.jns.2012.07.069.
37. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479–84.
38. Malik R.A., Williamson S., Abbott C., Carrington A.L., Iqbal J., Schady W., Boulton A.J. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978–81.
39. Ruggerenti P., Lauria G., Iliev I.P., Fassi A., Ilieva A.P., Rota S., Chiurchiu C., Barlovic D.P., Sghirlanzoni A., Lombardi R., Penza P., Cavaletti G., Piatti M.L., Frigeni B., Filippini M., Rubis N., Noris G., Motterlini N., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Zaletel J., Bossi A., Dodesini A.R., Trevisan R., Remuzzi G. DEMAND Study Investigators. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 2011;58:776–83.
40. Akahori H., Takamura T., Hayakawa T., Ando H., Yamashita H., Kobayashi K. Prostaglandin E1 in lipid microspheres ameliorates diabetic peripheral neuropathy: clinical usefulness of Semmes-Weinstein monofilaments for evaluating diabetic sensory abnormality. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:153–9.
41. Miyata T., Yamada N., Miyachi Y. Efficacy by ulcer type and safety of lipo-PGE1 for Japanese patients with diabetic foot ulcers. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:805–16.
42. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–5.
43. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71–7.
44. Winkler G., Pál B., Nagybégányi E., Ory I., Porochnavac M., Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49:220–4.
45. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A., Nilsen K.B., Sveen K.A., Seljeflot I., Hanssen K.F. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012;35:1095–7.
46. Ekberg K., Johansson B.L. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2008;2008:457912.
47. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., Lindström P., Juntti-Berggren L., Norrby A., Berne C., Arnqvist H.J., Bolinder J., Wahren J. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:71–6.

Хроническая поясничная боль: возможности предупреждения и лечения

П.Р. Камчатнов¹, Х.Я. Умарова², А.Ю. Казаков¹

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

² ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) — чрезвычайно распространенный синдром, развитие которого связано с исключительно высокой частотой временной утраты трудоспособности и формированием хронического болевого синдрома. Помимо структурных изменений опорно-двигательного аппарата, развитию и поддержанию хронической боли способствуют психологические и социальные факторы. Лекарственная терапия пациентов с хронической ПБ часто ведет к развитию осложнений лечения. Важной задачей врача в данной ситуации является предупреждение хронизации боли и снижение риска побочных эффектов лечения. Один из способов решения данной задачи — применение наряду с противоболевыми препаратами и миорелаксантами комплексов витаминов группы В, в частности мильгаммы. В обзоре рассматриваются возможные эффекты комбинированной терапии пациентов с ПБ, обсуждается целесообразность ее применения.

Ключевые слова: поясничная боль, хроническая боль, психологические факторы, нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты, тиамин, бенфотиамин, цианокобаламин, мильгамма

Chronic low back pain: possibilities for prevention and treatment

P.R. Kamchatnov¹, Kh. Ya. Umarova², A. Yu. Kazakov¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

²Chechen State University, Grozny

Low back pain (LBP) is a very common syndrome that is associated with the extremely high rate of temporary disability and the development of chronic pain syndrome. In addition to structural changes in the locomotor system, psychological and social factors contribute to the development and maintenance of chronic pain. Drug therapy for chronic LBP frequently gives rise to complications. A physician's important task in this situation is to prevent pain chronization and to reduce the risk of side effects of treatment. One of the ways to solve this task is to use the vitamin B complex (milgamma) along with analgesics and myorelaxants. The review considers the possible effects of combination therapy in patients with LBP and discusses whether it should be used.

Key words: low back pain, chronic pain, psychological factors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects, thiamine, benfothiamine, cyanocobalamin, milgamma

Боль в нижней части спины, или поясничная боль (ПБ), — чрезвычайно распространенное состояние, нарастающая частота выявления которого позволяет говорить об эпидемии. Результаты систематизированного обзора свидетельствуют о том, что у 6–15 % в популяции на протяжении 12 мес впервые возникает эпизод ПБ, тогда как ожидаемая частота возникновения любого эпизода ПБ на протяжении 1 года может достигать 26 % [1]. ПБ на сегодняшний день представляет собой основную причину временной утраты трудоспособности и ограничений в повседневной активности, являясь источником колоссальных материальных потерь [2]. На протяжении последних лет отмечается устойчивая тенденция к перерастанию острой ПБ в хронический болевой синдром [3].

Причины ПБ крайне разнообразны, по сути дела, любые структуры поясничного отдела позвоночника, обладающие болевой иннервацией, могут быть источ-

ником боли — связочный аппарат, мускулатура и фасции, оболочки спинного мозга, дугоотростчатые суставы, фиброзное кольцо межпозвонкового диска, сами позвонки [4]. Следует отметить, что сам по себе остеохондроз межпозвонковых дисков, в отечественной литературе длительное время рассматривавшийся в качестве основной причины болевых синдромов в пояснице, шейном и грудном отделах позвоночника, как правило, не является причиной боли [5]. В связи с этим возникает сложная диагностическая проблема поиска ведущей причины развития ПБ. Предполагалось, что совершенствование визуализационных методов обследования больного (рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), методики, связанные с введением в организм контрастных препаратов и др.) позволят решить задачу выявления морфологического субстрата, вызывающего боль. Вместе с тем оказалось, что

установление причины боли крайне затруднительно в связи со значительным числом ложноположительных результатов обследования. Патологические изменения зачастую выявляются у практически здоровых людей, не страдающих и не страдавших ПБ. Примерно с середины — конца 1980-х годов было отмечено несоответствие клинической картины ПБ и имеющихся изменений твердых и мягких тканей позвоночника. Так, например, грыжи межпозвонковых дисков при помощи КТ, МРТ, миелографии выявляются у 20–76 % здоровых людей [6]. Примерно у 1/3 здоровых обследованных при использовании современных методов диагностики обнаруживают достаточно грубые изменения позвонков (гипертрофия фасеточных суставов) и межпозвонковых дисков (грыжи и протрузии, дегенеративные изменения), а также компрессию спинальных корешков. В этой ситуации они по сути дела являются диагностическими находками, в связи с чем возникает серьезная проблема целесообразности выбора активной терапевтической тактики. При этом только у половины пациентов с ПБ при инструментальном обследовании выявляют клинически значимые изменения структур позвоночника [7].

Отсутствие полного соответствия клинической картины заболевания и структурных изменений позвоночника выявляется не только при однократном обследовании, но и при динамическом наблюдении за больными. Так, лонгитудинальное исследование позволило установить, что эпизоды ПБ возникали у пациентов при отсутствии существенных изменений радиологической картины, способных объяснить наличие болевого синдрома [7]. В ходе 5-летнего наблюдения за группой больных с верифицированными грыжами межпозвонковых дисков было установлено, что само по себе их наличие служило менее значимым поводом для обращения за медицинской помощью, нежели характер и интенсивность физических нагрузок и психологическое состояние пациентов [8].

Особенности течения заболевания и его прогноза у пациента с ПБ зачастую определяются не столько выраженностью структурных изменений опорно-двигательного аппарата (степень тяжести артроза дугоотростчатых суставов, размеры и локализации грыжи межпозвонкового диска и др.) или выраженностью неврологической симптоматики, сколько особенностями психики больного, его поведенческими особенностями, реакцией на заболевание [9]. Нередко такой болевой синдром возникает даже при минимальной выраженности или полном отсутствии изменений позвоночника, что позволяет рассматривать его как дисфункциональный. Именно реакция пациента на свое заболевание, вольно или невольно избираемая им модель поведения в значительной степени определяют риск возникновения хронической ПБ, ее частые обострения [10]. Накоплены многочисленные сведения о том, что именно наличие депрессивных нарушений,

дистресса играют исключительно важную роль на ранних стадиях формирования хронической ПБ, а в последующем способствуют ее поддержанию [11].

В связи с этим необходимо отметить сложные взаимосвязи острой боли (или боли ноцицептивной), обусловленной раздражением специфических болевых рецепторов в условиях повреждения или раздражения тканей (остеоартроз, гипертрофия связочного аппарата, мышечный спазм и другие причины) и боли хронической. Ноцицептивная боль (так называемая эудиния) представляет собой мощный сигнальный механизм, информирующий организм о наличии неблагополучия в тканях. Вследствие реорганизации нервной ткани под воздействием длительное время поступающих болевых импульсов развивается целый ряд клинических и патофизиологических феноменов, в частности периферическая и центральная сенситизация, ведущие к формированию очага патологического возбуждения — генератора боли [12]. Формирование хронического болевого синдрома в значительной степени обусловлено пластическими способностями нервной системы, обеспечивающими структурно-функциональные возможности формирования патологического очага [13]. Хроническая боль, имеющая свои особенности патогенеза, причиняет пациенту значительные страдания, ограничивает его повседневную активность, нередко приводит к инвалидизации, требует специфических подходов к устранению; иногда ее рассматривают как самостоятельное заболевание (мальдиния — патологическая боль). Вместе с тем высказываются предположения о нецелесообразности прямого противопоставления двух основных типов боли с учетом значительного сходства механизмов их формирования и клинических проявлений [14].

Важной задачей врача является своевременное выявление эмоциональных нарушений, так как верное понимание характерологических особенностей пациента, его оценки своего состояния, степень убежденности в благоприятном исходе заболевания во многом определяют его готовность следовать врачебным рекомендациям, готовность самому активно принимать участие в процессе лечения и реабилитации, приверженности к лечению и в конечном итоге успех проводимой терапии [15].

Для выявления и оценки степени тяжести имеющихся у пациента эмоциональных нарушений в ряде случаев может оказаться достаточным проведение углубленной беседы с применением полуколичественных оценочных шкал и опросников для диагностики депрессии и тревожности. Вместе с тем такое сокращенное обследование не всегда может дать исчерпывающий ответ на вопрос о состоянии больного. Зачастую правильная постановка диагноза возможна только после консультации специалистов соответствующего профиля — психотерапевта, психолога, психиатра.

Значительный практический интерес представляет комплекс социальных факторов, способствующих или

препятствующих формированию хронической ПБ. В большой мере их влияние обусловлено физическими и физиологическими особенностями индивидуума, его эмоциональным состоянием, социальным окружением. Так, результаты систематизированного обзора показали, что такие факторы, как предыдущий опыт ПБ, удовлетворенность своей работой, уровень образования, семейное положение, семейная нагрузка (число зависящих от пациента лиц), курение, продолжительность рабочего дня более 8 ч, характер работы, трудовая занятость в условиях большого или малого коллектива, практически не оказывают влияния на длительность временной утраты трудоспособности (оценка на основании длительности пребывания на больничном листе) [16]. Интересно, что течение ПБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями оказалось более благоприятным (реже развивалась хроническая ПБ) по сравнению с больными, не имеющими таковых, несмотря на то, что, казалось бы, лечение таких пациентов, особенно его начало, должно представлять определенные трудности [17].

Меньшая вероятность развития хронической ПБ наблюдается у тех пациентов, для которых характерны ожидание выздоровления и желание возвращения к трудовой деятельности. Убедительно продемонстрировано, что временная утрата трудоспособности оказалась достоверно меньшей у больных, которые обладали высоким уровнем ожидания положительного эффекта лечения [18]. Несомненно, что устранение дисфункционального компонента болевого синдрома, обеспечение настроенности на выздоровление представляют собой важные факторы, препятствующие формированию хронической ПБ. Активная позиция пациента, обусловленная, в частности, высокой заинтересованностью и удовлетворенностью в собственной трудовой деятельности, модель поведения, ориентированная на выздоровление (так называемая копинг-стратегия), ассоциированы с меньшей продолжительностью обострения и меньшим риском формирования хронической ПБ [19].

Наличие болевого синдрома, в частности ПБ, часто связано с формированием избежательного поведения, в той или иной степени ограничивающего его физическую активность вследствие имеющейся боли или опасения за состояние своего здоровья из-за имеющейся ПБ [20]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что такое поведение служит важным предикативным фактором, позволяющим прогнозировать формирование хронической мышечно-скелетной боли, в частности ПБ [21]. В связи с этим выявление избыточного опасения за состояние своего здоровья у больных с ПБ, элементов избежательного поведения являются важными задачами врача, так как коррекция этих нарушений может уменьшить риск формирования хронической боли.

Серьезную терапевтическую проблему представляет собой катастрофизация боли пациентом — пред-

ставления о неизлечимости своего заболевания, об имеющемся болевом синдроме как предвестнике исключительно неблагоприятного исхода заболевания [22]. Такая катастрофизация тесным образом связана с руминациями, ощущением беспомощности, пессимистической оценкой имеющейся ситуации и возможным ее развитием. Катастрофизация непосредственным и самым тесным образом связана с риском развития и поддержания хронической ПБ. Так, было убедительно продемонстрировано, что ее наличие у больного с острой ПБ достоверно связано с вероятностью формирования хронической боли через 6 и 12 мес даже при исключении влияния иных факторов [23]. Серьезным следствием катастрофизации является развитие кинезиофобии — страха перед расширением и поддержанием привычного объема двигательной активности, фактора, в значительной степени ограничивающего повседневную активность пациента, препятствующего полноценному проведению реабилитационных мероприятий.

Необходимо отметить, что восприятие боли, оценка ее интенсивности, связанные с этими факторами опасения за состояние своего здоровья и, соответственно, стратегии поведения, в частности приверженность к лечению, в значительной степени обусловлены гендерной принадлежностью и возрастом больных, их расовой и этнической принадлежностью, целым рядом культуральных особенностей [24, 25]. Имеются данные о том, что лица пожилого возраста, женщины, представители этнических меньшинств относительно реже получают адекватную противоболевую терапию и имеют более высокий риск формирования хронического болевого синдрома [26, 27]. Интересно также, что врачи, представители различных этнических групп, по-разному оценивают характер и выраженность болевого синдрома, что оказывает непосредственное влияние на рекомендуемую ими терапию.

Изучению данной проблемы было посвящено отдельное исследование, в котором приняли участие студенты-медики из США и Иордании [28]. Испытуемым предъявляли изображения лиц пациентов различного пола, возраста, национальной принадлежности, испытывающих боль, и давалось задание оценить ее интенсивность в соответствии со 100-балльной визуально-аналоговой шкалой. Оказалось, что иорданские студенты чаще были склонны расценивать боль как интенсивную вне зависимости от гендерной, возрастной и этнической принадлежности предъявляемых изображений пациентов и значительно чаще рекомендовали прием лекарственных препаратов.

Особенности интерпретации имеющихся болевых ощущений и их связь с прогнозом заболевания со стороны как самого больного, так и наблюдающего его врача необходимо учитывать в контексте вероятности формирования хронического болевого синдрома, а также выбора оптимальной терапевтической тактики.

Основными направлениями оказания адекватной медицинской помощи больным с хронической ПБ являются широкое применение нелекарственных способов лечения — различных вариантов адекватно подобранных систематических физических упражнений, мануальной терапии, физиотерапевтических мероприятий, обязательного использования методов психотерапии и обучения пациента, в том числе в рамках занятий в так называемых школах для больного с ПБ [29]. Достижение эффективности такого рода терапии возможно при участии работы целого ряда специалистов различного профиля, объединенных в скоординированную мультидисциплинарную бригаду. Эффективная ее деятельность способна предотвратить формирование хронического болевого синдрома, предотвратить или уменьшить выраженность у больного дисфункциональных расстройств.

Исключительно важной задачей предупреждения развития хронической ПБ является своевременное и эффективное купирование острого болевого синдрома. Наиболее часто с целью быстрого купирования ПБ назначаются анальгетики (ацетаминофен, метамизол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Убедительно доказана способность НПВП уменьшать выработку в зоне поражения алгогенов — биологически активных веществ, стимулирующих и поддерживающих болевую импульсацию из области раздражения, а также угнетение процессов локального асептического воспаления, блокирование проведения болевых сигналов в вышележащие структуры нервной системы, в частности в задний рог спинного мозга.

В ходе целого ряда рандомизированных клинических мультицентровых исследований, а также проведенных на их основе метаанализов неоднократно получала подтверждение эффективность применения НПВП у пациентов с острой ПБ [30]. Вследствие своей высокой эффективности препараты этой группы широко применяются для лечения пациентов с ПБ, необходимость их назначения при острой ПБ отмечена в целом ряде международных и региональных (национальных) рекомендаций [31]. Широкий выбор НПВП, в определенной степени отличающихся своей эффективностью, особенностями метаболизма в организме, спектром побочных эффектов, стоимостью, некоторыми другими характеристиками, позволяют индивидуализировать терапевтический процесс в зависимости от состояния здоровья пациента, исходной выраженности болевого синдрома, наличия сопутствующих заболеваний. Следует подчеркнуть, что длительность приема НПВП должна быть строго ограничена сроком купирования интенсивного болевого синдрома, проведение противоболевой медикаментозной терапии следует прекращать по мере устранения боли.

Важно иметь в виду, что применение НПВП, особенно длительное, ассоциировано с повышением риска развития целого ряда нежелательных побочных эффектов — гастроинтестинальных (язва желудка или

двенадцатиперстной кишки), сердечно-сосудистых (развитие тромбозов и повышения системного артериального давления), нефротоксических [32]. Вероятность ulcerогенного эффекта возрастает при наличии факторов риска — перенесенных язвенной болезни желудка, курении, необходимости одновременного применения других НПВП или ацетилсалициловой кислоты, кортикостероидов, у пожилых пациентов. Риск тромботических осложнений достоверно выше при длительном применении селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа, у пациентов, в недавнем прошлом перенесших эпизод острой коронарной ишемии. Одновременное, наряду с НПВП, применение нескольких лекарственных препаратов, назначаемых по поводу других заболеваний (антигипертензивные, холестеринснижающие и др.) связано с риском поражения почек, печени, причем риск возрастает при увеличении лекарственной нагрузки на организм [33].

Наличие реальной угрозы развития осложнений вследствие применения НПВП требует осторожности их назначения у пациентов с ПБ. Следует информировать больного о том, что сроки лечения должны ограничиваться периодом устранения болевого синдрома, профилактическое их назначение, как и чрезмерно длительное применение, нецелесообразно и несет намного больше потенциальной опасности, чем положительного эффекта. Следует придерживаться рекомендованных режимов приема препаратов — не превышать суточные терапевтические дозы, эффективность и безопасность которых была подтверждена в результате клинических исследований, не следует одновременно назначать несколько препаратов из группы НПВП. Больной должен быть информирован о том, что риск развития нежелательных побочных эффектов сохраняется независимо от формы введения препарата (энтерально, парентерально, ректально).

С целью повышения эффективности терапии, обеспечения безопасности применения НПВП, предупреждения формирования хронической боли целесообразно проведение комбинированной терапии. На протяжении длительного времени при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ПБ, широко применяются препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), эффективность которых была установлена, в частности мильгамма. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что витамины группы В вовлечены в разнообразные метаболические процессы, протекающие в нервной ткани. Во многих случаях их введение в организм способствует нормализации обмена веществ, оказывает стимулирующее влияние на протекание в ней репаративных процессов в условиях повреждения, в частности, способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [34, 35].

Одним из ценных свойств витаминов группы В является их анальгетическая активность, в частности способность уменьшать интенсивность болевого синдрома как при ноцицептивной, так и при нейропатической боли [36]. Эти свойства приобретают исключительную важность при структурных поражениях нервной ткани, что наблюдается при дискогенной радикулопатии, а также при других формах ПБ. Следует отметить, что дефицит некоторых витаминов группы В, в частности цианокобаламина, наблюдается при его недостаточном поступлении в организм с пищей, что наблюдается у лиц, придерживающихся строгой вегетарианской диеты, у подростков и пожилых людей.

Результаты экспериментальных исследований моделирования хронического болевого синдрома показали, что противоболевой эффект витаминов группы В, в первую очередь цианокобаламина, сопоставим с традиционно применяющимися у таких пациентов обезболивающими препаратами. Это явилось основанием для проведения клинических исследований противоболевого действия витаминов, в частности, в условиях комбинированной терапии с одновременным назначением НПВП. Убедительные результаты, подтверждающие эффективность витаминов группы В в рассматриваемой ситуации были получены в ходе серии клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины [37, 38]. Важным практическим выводом, сделанным в итоге выполнения этих работ, явилось подтверждение снижения потребности больных с ПБ в приеме НПВП или дополнительном приеме анальгетиков и уменьшения лекарственной нагрузки на организм пациента. Также было отмечено сокращение сроков лечения при одновременном применении НПВП и витаминов группы В [39]. Указанные преимущества комбинированной терапии с применением витаминов группы В по сравнению с монотерапией НПВП были зафиксированы в Европейских рекомендациях по ведению пациента с хронической неспецифической ПБ [40].

Широко применяемым в клинической практике комбинированным лекарственным препаратом витаминов группы В является мильгамма. Назначение препарата обеспечивает поступление в организм достаточного количества витаминов группы В при отсутствии их взаимодействия как при энтеральном, так и при парентеральном введении. Данная особенность мильгаммы весьма ценна с учетом высокой биологической активности витаминов.

Стабильность тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, находящихся в одном растворе, достигается оригинальной методикой приготовления препарата.

В результате проведенных клинических испытаний эффективности мильгаммы при лечении пациентов с ПБ было установлено, что ее одновременное назначение с препаратами НПВП позволяет добиться устранения болевого синдрома в более короткие сроки, чем при монотерапии только противоболевыми средствами [41]. Было показано, что комбинированная терапия позволяет добиться уменьшения суточных доз противоболевых препаратов, а также сокращения длительности их приема. В последующем также было установлено, что комбинированная терапия не только снижает потребность в приеме НПВП при одновременном применении витаминов группы В, но и достоверно уменьшает риск развития повторных обострений ПБ, а также увеличивает сроки ремиссии [42].

Помимо лекарственной формы комбинации витаминов группы В для парентерального применения — мильгаммы, существует форма и для перорального применения — мильгамма композитум. Особенностью тиамин (витамин В₁) является то, что в состав препарата введено производное тиамин — бенфотиамин, который вследствие липофильности молекулы и устойчивости к тиаминазе — ферменту, разрушающему тиамин, в просвете кишечника не разлагается, легко усваивается и проникает в ткани при пероральном приеме.

В острой стадии заболевания с целью ускорения купирования обострения и предупреждения формирования хронического болевого синдрома целесообразно назначать мильгамму по 2 мл внутримышечно ежедневно 1 раз в сутки на протяжении 1,5–2 нед одновременно с НПВП и другими препаратами, рекомендованными для лечения пациентов с ПБ. В последующем показано применение пероральной формы препарата — мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в сутки. Показаниями для пролонгированного курса лечения являются хронический характер болевого синдрома, наличие клинических признаков сдавления спинального корешка. Если учитывать невозможность накопления препарата в организме, курс лечения может быть продлен столь долго, как этого требует состояние больного. Приведенный материал позволяет считать обоснованным применение препарата мильгаммы в комплексной терапии пациентов с ПБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:769–81.
2. Thelin A., Holmberg S., Thelin N. Functioning in neck and low back pain from

- a 12-year perspective: a prospective population-based study. *J Rehabil Med* 2008;40:555–61.
3. Freburger J., Holmes G., Agans R. et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009;169:251–8.

4. Kuslich S., Ulstrom C., Michael C. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991;22:181–7.

5. Авакян Г.Н., Никифоров А.С. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. 256 с.
6. Wiesel S., Tsourmas N., Feffer H. et al. A study of computer-assisted tomography. I. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984;9:549–51.
7. Savage R., Whitehouse G., Roberts N. The relationship between the magnetic resonance imaging appearance of the lumbar spine and low back pain, age and occupation in males. *Eur Spine J* 1997;6:106–14.
8. Hagen E., Eriksen H., Ursin H. Does early intervention with a light mobilization program reduce long-term sick leave for low back pain? *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:1973–6.
9. Wessels T., van Tulder M., Sigl T. et al. What predicts outcome in non-operative treatments of chronic low back pain? A systematic review. *Eur Spine J* 2006;15:1633–44.
10. George S., Fritz J., Childs J. Investigation of elevated fear-avoidance beliefs for patients with low back pain: a secondary analysis involving patients enrolled in physical therapy clinical trials. *J Orthop Sports Phys Ther* 2008;38:50–8.
11. Pincus T., Burton A., Vogel S., Field A. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:109–20.
12. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
13. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Ж невропатол и психиатр* 2004;2:73–80.
14. Cohen M., Quintner J., Buchanan D. Is Chronic Pain a Disease? *Pain Medicine*. Article first published online: 7 JAN 2013. DOI: 10.1111/pme.12025.
15. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010. 272 с.
16. Steenstra I., Verbeek J., Heymans M., Bongers P. Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med* 2005;62:851–60.
17. McIntosh G., Hall H., Boyle C. Contribution of nonspinal comorbidity to low back pain outcomes. *Clin J Pain* 2006;22:765–9.
18. Kuijer W., Groothoff J., Brouwer S. et al. Prediction of sickness absence in patients with chronic low back pain: a systematic review. *J Occup Rehabil* 2006;16:439–67.
19. van der Hulst M., Vollenbroek-Hutten M., Ijzerman M. A systematic review of sociodemographic, physical, and psychological predictors of multidisciplinary rehabilitation-or, back school treatment outcome in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:813–25.
20. Vlaeyen J., Linton S. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000;85:317–32.
21. Fritz J., George S. Identifying psychosocial variables in patients with acute work-related low back pain: the importance of fear-avoidance beliefs. *Phys Ther* 2002;82:973–83.
22. Sullivan M., Rodgers W., Kirsch I. Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain* 2001;91:147–54.
23. Picavet H., Vlaeyen J., Schouten J. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* 2002;156:1028–34.
24. Mossey J. Defining racial and ethnic disparities in pain management. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1859–70.
25. Denny D., Guido G. Undertreatment of pain in older adults: an application of beneficence. *Nurs Ethics* 2012;19(6):800–9.
26. Leresche L. Defining gender disparities in pain management. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1871–7.
27. Meghani S. Corporatization of pain medicine: implications for widening pain care disparities. *Pain Med* 2011;12(4):634–44.
28. Torres C., Bartley E., Wandner L. et al. The influence of sex, race, and age on pain assessment and treatment decisions using virtual human technology: a cross-national comparison. *J Pain Res* 2013;6:577–88.
29. Delitto A., George S., van Dillen L. et al. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 2012;42(4):A1–57.
30. Koes B., van Tulder M., Lin C. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* (2010) 19:2075–94.
31. Guevara-López U., Covarrubias-Gómez A., Elías-Dib J. et al. Practice guidelines for the management of low back pain. *Cir Cir* 2011;79:264–79.
32. McGettigan P., Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388.
33. Lapi F. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8525>).
34. Kuwabara S., Nakazawa R., Azuma N. et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med* 1999;38:472–5.
35. Caram-Salas N., Reyes-García G., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology* 2006;77:53–62.
36. Wang Z., Gan Q., Rupert R. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain* 2005;114:266–77.
37. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(11):2589–99.
38. Chiu C., Low T., Tey Y., Singh V. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011;52(12):868–73.
39. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z. Rheumatol* 47(5):351–62.
40. Airaksinen O., Brox J., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15 (Suppl 2):192–300.
41. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Ж неврол и психиатр* 2009;10:30–6.
42. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Камчатнов П.Р. и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и витаминов группы В у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Ж неврол и психиатр* 2011;8:67–71.

Синдром опсоклонуса—миоклонуса

Н.А. Шнайдер^{1,2}, Е.А. Кантимирова¹, В.А. Ежикова^{1,3}

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ;

² ФГБУЗ КБ № 51 ФМБА России, Железногорск;

³ КБУЗ «Красноярский краевой онкологический центр им. А.И. Крыжановского»

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHnaider@yandex.ru

Представлен обзор российских и зарубежных исследований, посвященных синдрому опсоклонуса—миоклонуса при онкопатологии. Опсоклонус характеризуется произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и ротаторным компонентами, он обычно сопровождается мозжечковой атаксией и миоклоническими судорогами мышц туловища и конечностей. Это редкое неврологическое расстройство неизвестной причины, которое, вероятно, является результатом аутоиммунных процессов, связанных с нервной системой. Паранеопластический синдром опсоклонуса—миоклонуса чаще всего ассоциирован с мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, раком яичников, неходжкинской лимфомой, ренальной аденокарциномой. У детей он чаще (примерно в 50 % случаев) ассоциируется с нейробластомой. Многие аутоантитела были обнаружены у пациентов с паранеопластическим синдромом опсоклонуса—миоклонуса, и этот факт позволяет предположить участие гуморального иммунного механизма. Тем не менее большинство пациентов серонегативны по этим аутоантителам. Паранеопластический синдром опсоклонуса—миоклонуса менее чувствителен к иммунотерапии (кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, адренотропный гормон, плазмаферез, циклофосфамид или ритуксимаб), и прогноз улучшается только с удалением опухоли. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения его иммунопатогенеза и патофизиологии, разработки новых и эффективных методов лечения.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, синдром опсоклонуса—миоклонуса, рак, патогенез, клиника, диагностика, лечение

OPSOCLONUS-MYOCLONUS SYNDROME

N.A. Shnayder^{1,2}, E.A. Kantimirova¹, V.A. Ezhikova³

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

² Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency, Zheleznogorsk;

³ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Territorial Cancer Center

This article provides an overview of the Russian and foreign studies on paraneoplastic opsoclonus-myooclonus syndrome. Opsoclonus is characterized by involuntary, arrhythmic, chaotic, multi-directional saccades with horizontal, vertical and torsional components, and it is commonly accompanied by cerebellar ataxia and myoclonic jerks in the trunk and limbs. It is a rare neurological disorder of unknown causes which appears to be the result of an autoimmune process involving the nervous system. Paraneoplastic opsoclonus-myooclonus syndrome is most commonly associated with small-cell lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, non-Hodgkin's lymphoma, renal adenocarcinoma. In children, a neuroblastoma is detected in approximately 50% of cases. Many autoantibodies have been detected in patients with paraneoplastic opsoclonus-myooclonus syndrome: this finding suggests the involvement of a humoral immune mechanism. However, most patients are seronegative for these autoantibodies. Paraneoplastic opsoclonus-myooclonus syndrome is less responsive to immunotherapy (corticosteroids, intravenous immunoglobulin, adrenocorticotrophic hormone, plasma exchange, cyclophosphamide, or rituximab) and improves only with tumor resection. Further studies are needed to further elucidate its immunopathogenesis and pathophysiology in order to develop novel and efficacious therapy.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, opsoclonus-myooclonus syndrome, cancer, pathogenesis, clinics, diagnosis, treatment

Введение

Синдром опсоклонуса—миоклонуса (СОМ) относится к группе паранеопластических неврологических синдромов, представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением мозжечка и его связей и характеризуется волнообразным течением. СОМ известен также под названиями «энцефалопатия Кинсбурна», «миоклоническая энцефалопатия», «танцующие глаза», «инфантильная полимиоклония», «синдром опсоклонуса—миоклонуса—атаксии». СОМ впервые описан

в 1962 г. Р. Sandifer и М. Kinsburne [1]. Заболевание встречается очень редко, при этом значительно чаще у детей [2–4]. Его распространенность неизвестна в связи с возможностью спонтанной инволюции опухолей в детском возрасте. По данным исследования Е. Tate и соавт., среди 105 детей, наблюдаемых в Национальном нейрорепедиатрическом миоклоническом центре США с 1990 по 2003 гг., у 44 (41, 9 %) был диагностирован паранеопластический СОМ и у 61 — параинфекционный СОМ. Предположительная распространенность СОМ в США составляет 1 случай на 10 млн населения [5].

У детей развитие СОМ в основном связано с ростом опухолей симпатической нервной системы. Среди них преобладают нейробластома (88 %) и ганглионейрома (12 %). Опухоль может располагаться в забрюшинном пространстве (48 %), медиастинально (30 %) или иметь другую локализацию (22 %). При нейробластоме СОМ встречается в 3–8 % случаев и может быть первым признаком опухолевого процесса. Нейробластому чаще диагностируют до 5-летнего возраста [4, 6].

У большинства взрослых пациентов выявляется мелкоклеточный рак легкого, хотя найдены описания клинических случаев развития опосклонуса—миоклонуса и при других видах онкопатологии. Так, у женщин при раке молочной железы, яичников, матки развивается опосклонус—миоклонус с атаксией и наличием ANNA-2/anti-Ri-антител в сыворотке крови или ликворе [8–10]. Описано несколько случаев развития данного синдрома при раке почек, неходжкинской лимфоме или после пересадки стволовых клеток [11, 12].

Преобладают случаи диагностики СОМ спустя несколько месяцев после выявления опухолевого процесса. В единичных случаях СОМ может развиваться за несколько лет до дебюта онкопатологии.

Кроме паранеопластического генеза, СОМ в 50 % случаев носит идиопатический характер и его появление обычно совпадает с перенесенными респираторными заболеваниями, в том числе на фоне других аутоиммунных заболеваний (тиреоидита, диффузных болезней соединительной ткани) – в 15,8 %, или после вакцинаций [1]. В качестве возбудителя рассматривают вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр, лихорадки Западного Нила, парвовируса, энтеровируса. У детей возможную провоцирующую роль играет вакцинация против кори, паротита, краснухи, гемофильной палочки типа В, дифтерии, коклюша, столбняка. Однако прямая связь между СОМ, парайнфекционными заболеваниями и вакцинацией в настоящее время не доказана [1].

Патогенез паранеопластического СОМ

Развитие СОМ при онкопатологии чаще связывают с аутоиммунным процессом, который у детей формируется на фоне врожденных или приобретенных нарушений регуляторных механизмов иммунной системы [13, 14]. В основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь паранеопластическими антигенами, сходны по своей антигенной структуре с клетками мозжечка [15–17]. При СОМ мишенью аутоиммунных реакций оказываются гранулярные нейроны ядер шатра, расположенные в полушариях мозжечка, и аксоны, связывающие их со стволом мозга [18–20]. Данные последних патоморфологических исследований и исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют предположить, что патологический

процесс включает растормаживание ядра шатра мозжечка (ядра Келликера) [12, 21–23]. Для этой патологии характерны нарушения клеточного и гуморального иммунитета [21–25]. Отмечаются уменьшение CD4-лимфоцитов, появление широкого спектра антител против внутриклеточных протеинов: анти-Уо к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинье, анти-Ну к ядрам нейронов, антитела к альфа-энолазе, нейрорейлину, глиадину, эндомизину. У детей и взрослых специфичный для СОМ признак — появление анти-Ri-антител, обладающих антипролиферативным эффектом [24].

В качестве наиболее интересной иммунологической находки при СОМ рассматривается увеличение числа случаев выявления антител к постсинаптическим антигенам или к антигенам клеточной поверхности. В сыворотке крови детей с СОМ содержатся антитела, реагирующие с клеточной поверхностью гранулярных нейронов мозжечка и клеток нейробластомы (см. таблицу).

Клиника

Клиническая картина заболевания у детей и взрослых совпадают. Страдают лица обоего пола. У детей СОМ развивается остро, чаще в возрасте 1,5–2 года. Выделяют ранние симптомы болезни, которые развиваются спустя 1–2 нед. К ним относятся несистемное головокружение, шаткая походка, частые падения, которые позволяют ошибочно заподозрить церебеллит [5, 30]. Поздние симптомы включают тремор головы, туловища и конечностей, нарушение речи, снижение мышечного тонуса, слюнотечение и характерные признаки болезни в виде опосклонуса и миоклонуса [2, 3, 31].

Опосклонус проявляется произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и торсионным компонентами, часто сопровождается миоклоническими судорожными подергиваниями конечностей и туловища, мозжечковой атаксией, тремором. Опосклонус возникает периодически или (в более серьезных случаях) может быть постоянным и не уменьшается в темноте и при закрытых глазах. В отличие от большинства паранеопластических синдромов опосклонус—миоклонус может иметь рецидивирующее течение [32].

Другим патогномичным признаком СОМ являются полиморфные миоклонии в форме коротких, отрывистых подергиваний мышц небольшой амплитуды. Миоклонии преобладают в мышцах век, губ, туловища и проксимальных отделах конечностей [1].

В развитой стадии болезни пациенты не могут сидеть, стоять и ходить из-за выраженной статической и динамической атаксии и тремора. При переходе из горизонтального положения в вертикальное, попытке целенаправленных движений или при беспокойстве у детей усиливаются миоклонии в ногах, формируя феномен танцующих ног, а тремор приобретает гене-

Идентифицированные антитела у пациентов с паранеопластической дегенерацией мозжечка, СОМ и лимбическим энцефалитом [6, 26–29]

Антигенная основа	Синдром	Тип опухоли	Количество случаев	Трактовка ПНС
CARPVII	ПДМ	Меланома	1	Содержание белка CARPVII в мозжечке значительно повышено
Zic1, Zic4	ПДМ	Мелкоклеточный рак легкого	18	Мутация генов, кодирующих белки Zic1, Zic4, приводит к порокам развития мозжечка (синдром Денди–Уокера)
ПКС-γ	ПДМ	Недифференцированный мелкоклеточный рак легкого	1	Миссенс-мутации ПКС-γ приводят к развитию аутосомной доминантной мозжечковой атаксии 14-го типа (SCA14)
Протеасомы	ПДМ	Опухоль яичника	12	У всех пациентов обнаружены анти-γ-антитела
Нейролейкин	СОМ	Опухоль отсутствует	2	После стрептококковой инфекции
Аденоматозный полипоз толстой кишки	СОМ	Опухоль отсутствует	4	Отмечается повышенная экспрессия белка в стволе мозга, мозжечка и гиппокампе
Zic2	СОМ	Мелкоклеточный рак легкого	1	Белок Zic, принимающий участие в онтогенезе мозжечка
Антитела к CRMP3-4	ЛЭ	Тимома	1	У пациента имелись антитела к GAD
GluRe2	ЛЭ	Тератома яичника	1	Антитела описаны при многих других патологических состояниях

Примечание. ПНС – паранеопластический неврологический синдром, ПДМ – паранеопластическая дегенерация мозжечка, ПКС – протеинкиназа C, ЛЭ – лимбический энцефалит.

рализованный характер. В любом возрасте у больных нарушается поведение, появляются повышенная раздражительность, приступы ярости, нарушается сон [5, 33]. У детей СОМ характеризуется хроническим течением, при этом у 50 % из них наблюдаются повторные обострения, у 80 % – резидуальные явления в виде нарушений поведения, изменений речи, снижения когнитивных функций [32].

Неуклонно прогрессирующее течение болезни с летальным исходом встречается редко. Патоморфологическое исследование выявляет умеренную диффузную демиелинизацию белого вещества полушарий головного мозга, уменьшение числа клеток Пуркинье, атрофию ядер шатра и гибель их аксонов [4].

Диагностика

Диагностика СОМ основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининговом исследовании на предмет исключения онкопатологии [34, 35]. С этой целью обычно используют компьютерную томографию (КТ) или МРТ грудной клетки, забрюшинного пространства и малого таза. Изменения при МРТ при данной патологии обычно незначительны или малоинформативны. Диагностическую значимость имеют повышение титра анти-Ri-антител в сыворотке крови, выявление незначительного лимфоцитарного плеоцитоза и олигоклональных антител в цереброспинальной жидкости, наличие нейрональных поверхностных антигенов.

L. Zuliani и соавт. предложили диагностические критерии синдрома с нейрональными поверхностными антигенами (см. рисунок) [36].

При дифференциальном диагнозе различают СОМ и дегенеративные заболевания ЦНС (спиноцеребеллярная атаксия, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, стволовый энцефалит, болезнь Крейтцфельда–Якоба), демиелинизирующие заболевания ЦНС (острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз), токсическую или метаболическую энцефалопатию, постановочный миоклонус (синдром Ланса–Адамса), прогрессирующую миоклоническую атаксию (синдром Рамсея–Ханта), юношескую миоклоническую эпилепсию, энцефалопатию Хашимото [37]. С ряде случаев сложно различить СОМ и генерализованный тик (болезнь Жилль де ла Туретта), который отличается от первого развитием вокализации (непроизвольным произнесением неартикулируемых звуков или бранных слов).

Для исключения эпилептического генеза миоклоний важное значение имеют результаты видеоэлектроэнцефалографического исследования, которое позволяет проводить синхронный анализ видеоизображения миоклонии и активности корковых нейронов. При миоклониях, обусловленных различными формами эпилепсии, регистрируются полипики, комплексы «острая/медленная волна», «пик/полипик-медленная волна», а при СОМ эпилептиформная активность, как правило, не регистрируется.

Лечение

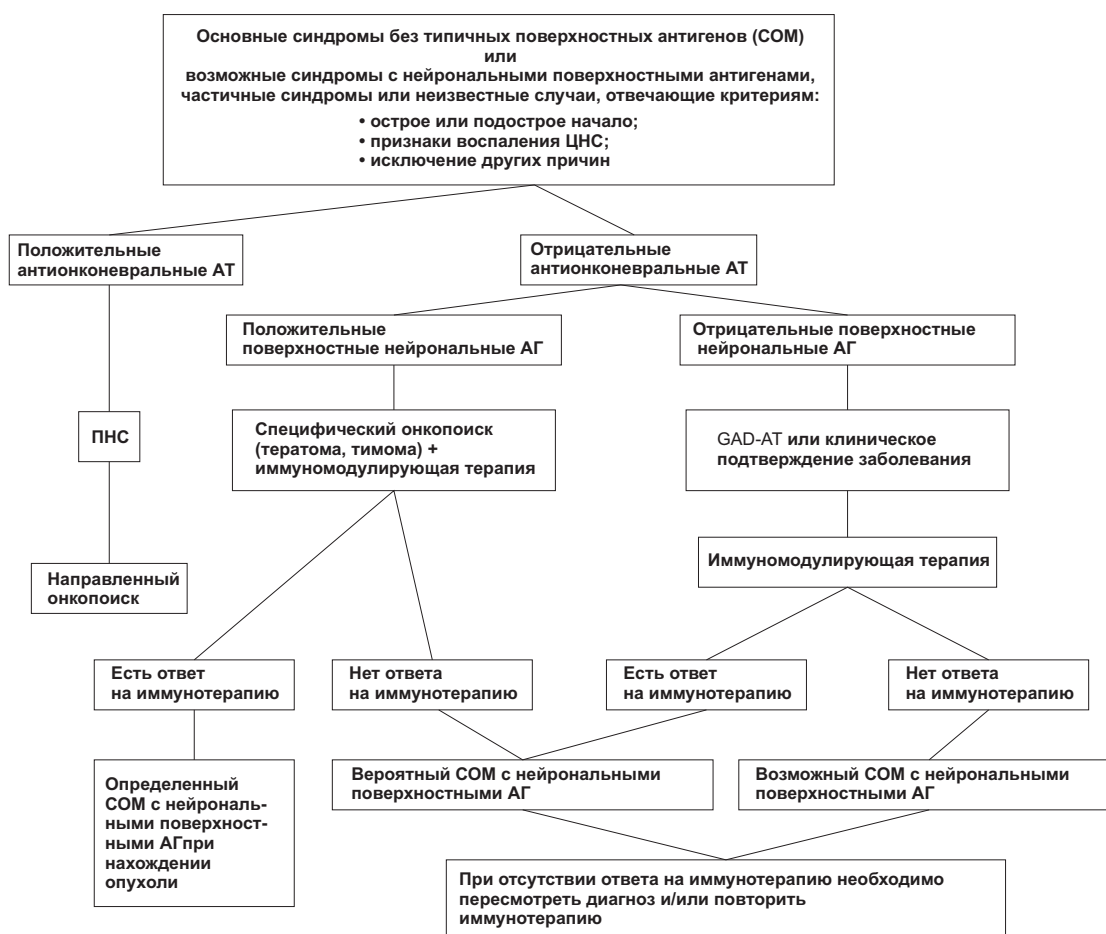
Для успешного лечения паранеопластического СОМ следует обязательно удалить опухоль, однако в большинстве случаев одной операции оказывается недостаточно [5, 38, 39]. В качестве комбинированной терапии применяют адренокортикотропный гормон или его синтетический аналог синактен-депо, кортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат), внутривенные иммуноглобулины [31]. Препараты подбираются индивидуально и обычно назначаются длительно в виде повторных многочисленных курсов пульс-терапии. Описаны положительные результаты применения плазмафереза, однако у детей этот метод лечения используется ограниченно [1]. А. Wong и соавт. получили положительные результаты при использовании моноклональных антител к особым рецепторам В-лимфоцитов на примере ритуксимаба [12, 40]. По данным М. Pranzatelli и соавт., позитивные клинические и иммунологические сдвиги (количество CD19 и IgM в сыворотке и цереброспинальной жид-

кости) после 4 инфузий ритуксимаба (375 мг/м^2) отмечены у 81 % детей с СОМ [31]. У пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания (по шкале двигательных функций 1–24 балла) можно ограничиться проведением симптоматической терапии. С целью коррекции поведенческих нарушений показаны седативные средства и антипсихотики. Для уменьшений непроизвольных движений назначают атипичные бензодиазепины (клоназепам) и противосудорожные средства (ламотриджин, топирамат, вальпроевая кислота).

Прогноз у больных с СОМ зависит от тяжести заболевания в дебюте, количества обострений и времени с момента начала патогенетической терапии.

Заключение

Таким образом, СОМ представляет собой достаточно уникальный клинический синдром. Необходимы дальнейшие исследования онкооневральных антител и патогенеза этого заболевания, поиск новых специфических методов лечения.



Диагностические критерии СОМ с нейрональными поверхностными антигенами [36], адаптировано Е.А. Кантимировой. АТ — антитела, АГ — антигены, ПНС — паранеопластический неврологический синдром, ЦНС — центральная нервная система

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петрухин А.С., Бембеева Р.Ц., Самойлова М.В. Опсоклонус—миоклонус синдром у детей. Журн невропатол и психиатр 2006;106(2):63–6.
2. Garg R.K., Kar A.M., Dixit V. Opsoclonus-myoclonus syndrome in an adult: A case report and response to clonazepam. Indian J Ophthalmol 1996; 44:101–2.
3. Klaas J.P., Ahlskog J.E., Pittock S.J. et al. Adult-Onset Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. Arch Neurol 2012;1–10.
4. Stejanowicz J., Izycka-Swieszewska E., Drozynska E. Neuroblastoma and opsoclonus — myoclonus — ataxia syndrome — clinical and pathological characteristics. Folia Neuropathol 2008;46(3):176–85.
5. Tate E., Allison T., Pranzatelli M. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. J Pediatr Oncol Nurs 2005;22(1):8–19.
6. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). Междунар неврол журн 2011;8(46):9–21.
7. Gatti G., Simsek S., Kurne A. et al. Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer. Breast 2003;12(3):203–7.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сиб онколог журн 2011;3(45):82–90.
9. Rojas-Marcos I., Rousseau A., Keime-Guibert F. et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. Medicine 2003;82(3):216–23.
10. Sa G., Correia C., Pires M. et al. Multiple paraneoplastic syndromes occurring in the same patient: clinical, imaging and neuro-pathological documentation. Acta Med Port 2006;19(6): 489–93.
11. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск: Беларус. навука, 2010. 259 с.
12. Wong A. An update on opsoclonus. Curr Opin Neurol 2007;20(1): 25–31.
13. Hadjivassiliou M., Boscolo S., Tongiorgi E. et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. Mov Disord 2008;23:1370–7.
14. Pranzatelli M.R. The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacology 1996;19(1):1–47.
15. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F. et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. Ann Neurol 2003;53:347–53.
16. Murinson B.B., Guarnaccia J.B. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. Neurology 2008;71:1955–8.
17. Blaes F., Fuhlhuber V., Korfei M. et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. Ann Neurol 2005;58:313–7.
18. Graus F., Saiz A., Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol 2009;257:509–17.
19. Vincent A., Bien C.G., Irani S.R. et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol 2011;10:759–72.
20. Vincent A., Lang B., Kleopa K.A. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. Neuron 2006;52:123–38.
21. Blaes F., Pike M.G., Lang B. Autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. J Neuroimmunol 2008;201:221–6.
22. Korfei M., Fuhlhuber V., Schmidt-Wöhl T. et al. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus—myoclonus-syndrome. J Neuroimmunol 2005;170:150–7.
23. Nemni R., Braghi S., Natali-Sora M.G. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. Ann Neurol 1994; 36:665–7.
24. Kirsten A., Beck S., Fithlhuber V. New autoantibodies in pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. Ann N Y Acad Sci 2007;1110:256–60.
25. Sabater L., Xifro X., Saiz A. et al. Analysis of antibodies to neuronal surface antigens in adult opsoclonus-myoclonus. J Neuroimmunol 2008;196:188–91.
26. Blumenthal D.T., Salzman K.I., Digre K.B. et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 2006;67:146–9.
27. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome. Neurology 2004;62:1526–32.
28. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Travelstead A.L. et al. Immunologic and clinical responses to Rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. Pediatrics 2005;115(1):115–9.
29. Sheela S.R., Mani P.J. Opsoclonus-myoclonus syndrome: response to plasmapheresis. Indian Pediatr 2004;41:17.
30. Bataller L., Graus F., Saiz A. et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124:437–43.
31. Pranzatelli M., Tate E., Travelstead A. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(9):585–93.
32. Rostasy K., Wilken B., Baumann M. High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus myoclonus syndrome. Neuropediatrics 2006;37(5):291–5.
33. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327–40.
34. Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol 2010;67:330–5.
35. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135–40.
36. Zuliani L., Graus F., Giometto B. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(6):638–45.
37. Borg M. Symptomatic myoclonus. Neuropsychol Clin 2006;36(5–6):309–18.
38. Groiss S.J., Siebler M., Schnitzler A. Full recovery of adult onset opsoclonus—myoclonus syndrome after early immunotherapy: A case report. Movement Disorders 2011;26(10):1805–7.
39. Ertel F., Behnisch W., Al Mulla N.A. et al. Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus—myoclonus—ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. Neuroophthalmol 2012;36(4):149–52.
40. Chang B.H., Koch T., Hopkins K. et al. Neuroblastoma found in a 4-year-old after rituximab therapy for opsoclonus—myoclonus. Pediatr Blood Cancer 2008;50(3):683–7.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики

В.В. Забненкова, Е.Л. Дадали, А.В. Поляков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Виктория Владимировна Забненкова V_Zabnenkova@dnalab.ru

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) типов I–IV — наиболее частое аутосомно-рецессивное нейромышечное заболевание, вызываемое мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов. Характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью вследствие поражения двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. Классификация заболевания основана на времени его начала, тяжести течения и продолжительности жизни. Выявление мажорной мутации делеции экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* является качественным, надежным и чувствительным диагностическим тестом. Ген *SMN1* имеет почти полный гомолог — ген *SMN2*, что затрудняет анализ гетерозиготного носительства заболевания. Поэтому определение статуса носителя основано на количественном анализе числа копий гена *SMN1*. В работе освещаются проблемы и новые возможности в молекулярно-генетической диагностике проксимальной СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, гены *SMN*, генетический анализ, число копий гена *SMN*, локус спинальной мышечной атрофии, генотип «2+0», точковые мутации гена, алгоритм диагностики, фенотипическая корреляция, скрытое носительство

Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis

V.V. Zabnenkova, E.L. Dadali, A.V. Polyakov

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

Proximal spinal muscular atrophy (SMA) types I–IV is the most common autosomal recessive neuromuscular disease caused by mutations in the *SMN1* gene encoding the survival motor neuron protein. It is characterized by progressive muscle weakness due to injury of the motor neurons of the anterior horns of the spinal cord. The classification of the disease is based on the time of its onset, severity, and survival. The detection of the major mutation of exon 7 and/or 8 deletion in the *SMN1* gene is a qualitative reliable and sensitive diagnostic test. The *SMN1* gene has the almost complete homolog *SMN2* gene, which hampers the analysis of heterozygous carriage of the disease. So the determination of the carriage status is based on the quantitative analysis of the number of *SMN1* gene copies. The paper covers problems and new possibilities in the molecular genetic diagnosis of proximal SMA.

Key words: spinal muscular atrophy, *SMN* genes, genetic analysis, *SMN* gene copy numbers, spinal muscular atrophy locus, genotype 2+0, gene point mutations, diagnostic algorithm, pheno/genotypic correlation, latent carriage.

Введение

Наследственные спинальные мышечные атрофии (СМА) — генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией и гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, а в ряде случаев и ядер ствола головного мозга. Болезнь выражается в постепенном развитии симметричных вялых параличей и атрофии поперечно-полосатой мускулатуры, качественном перерождении соответствующих мышц и снижением их возбудимости.

Наиболее распространены проксимальные СМА типов I–IV, на долю которых приходится 85 % всех изолированных форм этой группы заболеваний. Приблизительно 1 из 6–10 тыс. человек страдает СМА различной степени тяжести. Частота носительства составляет 1/40–50 [1, 2].

Выделяют 4 клинических типа проксимальной СМА на основе различий в возрасте начала, тяжести течения и продолжительности жизни [3].

Тип I заболевания (болезнь Верднига–Гоффманна) является наиболее тяжелым и распространенным, на него приходится более 60 % больных СМА. Характеризуется ранним началом, в возрасте до 6 мес, и смертью от дыхательной недостаточности до достижения 2-летнего возраста. Пораженные дети не способны держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки. Проксимальная симметричная мышечная слабость, отсутствие моторного развития и мышечная гипотония — основные клинические признаки СМА типа I. Сохранность диафрагмы в сочетании со слабостью межреберной мускулатуры приводит к формированию куполообразной грудной клетки и парадоксального «брюшного» дыхания, когда ребенок напрягает мышцы живота, а не груди (диафрагма сильнее и используется как основная мышца при дыхании и тянет грудную клетку вниз). Наблюдаются фасцикуляции языка и трудности с глотанием и сосанием, что также способствует снижению защиты дыхательных путей

и увеличивает риск развития аспирационной пневмонии — важной причины смерти [3, 4].

Тип II заболевания, или хроническая СМА (болезнь Дубовица), имеет более позднее начало, в возрасте 6—18 мес, и менее тяжелое течение. Дети сохраняют способность сидеть самостоятельно. Некоторые пациенты могут стоять с поддержкой. Обычно развивается кифосколиоз, что требует хирургического или ортопедического вмешательства. Часто наблюдается мелкоразмашистый тремор пальцев вытянутых рук. Слабость глотания может препятствовать набору веса. Как и больные с СМА типа I, из-за нарушения иннервации и слабости межреберной мускулатуры пациенты с СМА типа II испытывают трудности с очищением дыхательных путей от секрета. Дыхательная недостаточность служит частой причиной смерти таких пациентов в подростковом возрасте [3, 4].

Начало СМА типа III (юношеская форма), или болезни Кугельберга—Веландер, варьирует в возрасте между 18 мес и первым-вторым десятилетием жизни. Больные со СМА типа III сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но часто падают или испытывают трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. Часто развивается сколиоз [3, 4].

Также выделяют СМА типа IV. Данное заболевание возникает на 3-й декаде жизни. Характеризуется скрытым началом и медленно прогрессирующим течением. Двигательные нарушения носят мягкий характер, больные не испытывают трудностей с дыханием и питанием, сохраняют способность ходить в зрелом возрасте [5].

Молекулярно-генетические причины проксимальной СМА типов I–IV

Все клинические формы заболевания картированы на коротком плече хромосомы 5 в «горячей» области 5q12.2–13.3. Так называемый локус СМА представляет собой большой инвертированный повтор размером 500 тыс. пар нуклеотидов (п.н.), содержащий по крайней мере 4 гена, мутации в которых могут приводить к развитию СМА или оказывать модифицирующее влияние на тяжесть течения данного заболевания: *SMN*, *NAIP*, *SERF1A* (*H4F5*) и *GTF2H2* (*BTF2p44*). Каждый из этих генов представлен теломерной и центромерной копиями. Показано, что теломерная составляющая дуплика на 5q13, содержащая функциональные копии генов, демонстрирует компактную генную организацию размером 200 тыс. п.н., тогда как центромерная часть состоит из мозаичного комплекса ранее дуплицированных геномных сегментов [6, 7].

К возникновению проксимальных СМА приводят мутации в теломерной копии гена *SMN*, кодирующего белок выживаемости мотонейронов (survival motor neuron). Основным типом мутаций в этом гене являются делеции экзонов 7 и/или 8, которые выявляются

у 95 % больных. Остальные 5 % являются компаунд-гетерозиготами по делеции в одной копии гена *SMN1* и точковой мутации в другой.

Ген *SMN1* и его центромерная копия *SMN2* демонстрируют беспрецедентный уровень гомологии. Они состоят из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3–8) и различаются всего лишь 5 нуклеотидами: 3 в интронах 6 и 7; 2 в экзонах 7, 8. Критической точкой является замена цитозина на тимин в экзоне 7 гена *SMN2* (с. 840C > T). Замена в экзоне 7 не приводит к замене аминокислоты, изменения в экзоне 8 лежат в 3'-нетранслируемой области. На уровне аминокислотного состава наблюдается полная гомология между центромерной и теломерной копиями гена *SMN*. Вследствие различия в нуклеотидной последовательности основной транскрипт гена *SMN1* является полноценным (full-length SMN, FL-SMN) и состоит из всех 9 экзонов, в то время как транскрипт гена *SMN2* не содержит экзона 7 (SMN Δ 7). Полагают, что замена с. 840C>T в экзоне 7 приводит к нарушению строения экзонного энхансера, активирующего расположенные рядом сайты сплайсинга или, как альтернативный вариант, создает сайт связывания для репрессора сплайсинга. Однако ген *SMN2* также продуцирует FL-SMN-транскрипт, но в относительно малых количествах [8, 9].

Продуктом гена *SMN* является белок, состоящий из 294 аминокислот, с молекулярным весом 38 кДа. Белок экспрессируется как в ядрах, так и в цитоплазме. В ядрах белок SMN локализуется в сфероподобных структурах, называемых гемами, ассоциированных с тельцами Кахала, вовлеченных в метаболизм РНК. Показано, что роль белка SMN связана с 2 важнейшими клеточными процессами, такими как биогенез сплайсомальных малых ядерных рибонуклеопротеинов и сплайсинг пре-мРНК. Кроме того, белок SMN участвует в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядрышковых рибонуклеопротеинов, в генной экспрессии на уровне транскрипции [10, 11].

У пациентов со СМА, имеющих делецию гена *SMN1*, всегда представлена по крайней мере 1 копия гена *SMN2*.

Ген *SMN2* только частично функционален и поэтому не может полностью компенсировать отсутствие гена *SMN1*. У больных с делецией экзонов 7, 8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии экспрессируется малая часть функционального FL-SMN-белка, продуцируемого геном *SMN2*, тогда как неполноценная форма мРНК, SMN Δ 7, крайне нестабильна и быстро разрушается. При исследовании больных СМА и моделей заболевания на животных отмечено, что продуцируемый геном *SMN2* уровень полноразмерного белка SMN достаточен для нормального функционирования большинства клеток, но не двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. Полагают, что в α -мотонейронах существует механизм, влияющий на включение экзона 7 в мРНК, что жестко ограничивает синтез необходимого количества FL-SMN-белка, продуцируемого геном *SMN2* [12].

Благодаря нестабильности региона, в котором лежат гены *SMN*, ген *SMN2* может иметь несколько копий. Приблизительно у 80 % людей в популяции в целом наблюдается 1–2 копии. Описаны случаи делеции гена *SMN2* в гомозиготном состоянии у 5–10 % здоровых людей. У пациентов с СМА разнообразие числа копий гена *SMN2* гораздо больше и может варьировать от 1 до 6 копий. Следовательно, можно предположить: чем больше число копий гена *SMN2*, тем выше экспрессия полноценного белка *SMN*, продуцируемого центромерными копиями гена, и тем мягче фенотип заболевания.

Показано, что пациенты с тяжелой формой СМА типа I имеют от 1 до 2 копий гена *SMN2*, у большинства пациентов со СМА типа II ген *SMN2* представлен 2–3 копиями, а большая часть больных СМА типа III имеет от 3–4 до 5–6 копий гена *SMN2* [12–16].

Диагностика проксимальной СМА

Идентификация гена *SMN1*, ответственного за развитие проксимальной СМА типов I–IV, открыла возможность для разработки прямой ДНК-диагностики данного заболевания. На рисунке представлен алгоритм диагностики СМА молекулярно-генетическими методами.

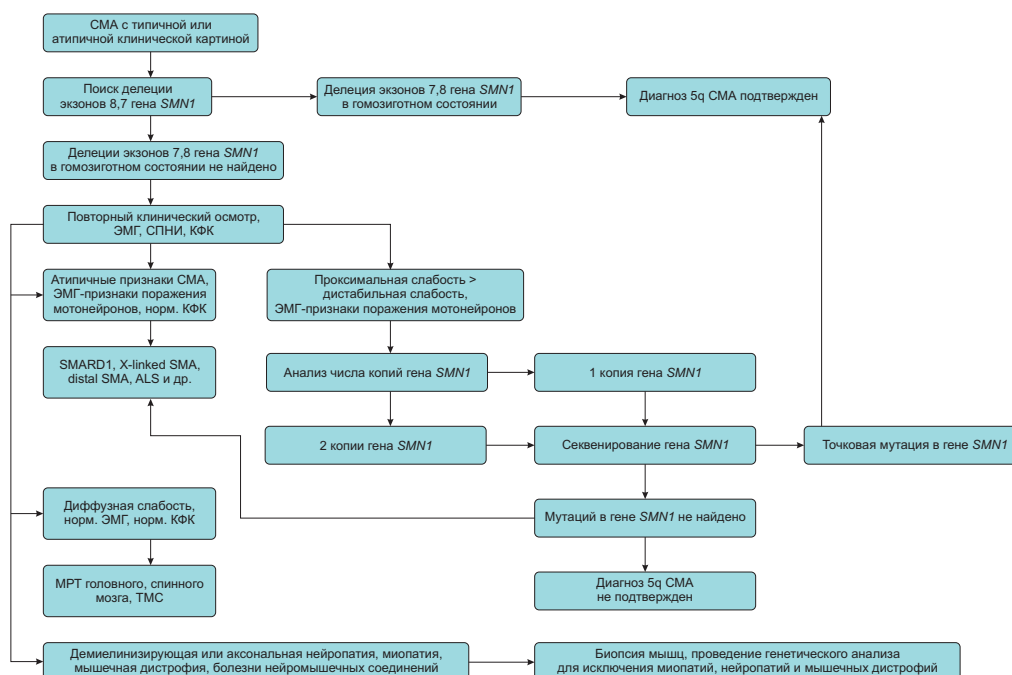
Пациентам, имеющим клинические признаки проксимальной СМА (5q13), в первую очередь следует проводить поиск делеции экзонов 7, 8 гена *SMN1*. Наличие мажорной мутации у 95 % больных, представляющей собой полную или частичную делецию гена *SMN1*, позволяет весьма эффективно диагностировать СМА в большинстве случаев. Однако сложность за-

ключается в наличии высокоомологичной копии гена *SMN1*, отличающейся всего 5 нуклеотидами. Два из них, располагающихся в экзонах 7 и 8, легли в основу методов, позволяющих отличить ген *SMN1* от его центромерной копии *SMN2*. Изначально прямая ДНК-диагностика проксимальной СМА проводилась методом SSCP-анализа. Однако позже он был заменен более простым и быстрым методом детекции делеций экзонов 7, 8 гена *SMN1* на основе анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Обнаружение делеции экзонов 7 и/или 8 в гомозиготном состоянии позволяет подтвердить диагноз СМА у больного.

При отсутствии у пациента делеции экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии следует провести количественный анализ числа копий генов *SMN*.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) возможно определение относительно-го числа копий генов *SMN*. Но на практике выявляется существенный недостаток: регистрируемый вариант нормы, определяемый соотношением числа копий гена *SMN1* к гену *SMN2* как 1:1 и подразумевающий наличие 2 копий каждого из генов, может маскировать случай гетерозиготного носительства делеции экзонов 7, 8 гена *SMN1* в сочетании с гетерозиготной делецией экзонов 7, 8 гена *SMN2*. При выявлении в результате ПЦР-ПДРФ-анализа делеции экзонов 7, 8 гена *SMN1* в гетерозиготном состоянии также нельзя однозначно утверждать о ее наличии, так как соотношение 1:2 визуаль-



Алгоритм диагностики проксимальной СМА молекулярно-генетическими методами. *SMN1* — ген, кодирующий белок выживаемости мотонейронов, теломерная копия; *SMARD1* — СМА с параличом диафрагмы, тип I; *X-linked SMA* — X-сцепленная СМА; *ALS* — боковой амиотрофический склероз; *distal SMA* — дистальная СМА; *5q СМА* — СМА, обусловленная мутациями в гене *SMN1*, картированном в локусе 5q13 на хромосоме 5; *КФК* — креатинфосфокиназа; *СПНИ* — скорость проведения нервных импульсов; *ЭМГ* — электромиография; *MPT* — магнитно-резонансная томография; *ТМС* — тандемная масс-спектрометрия

неразличимо с вариантом «2:3», т. е. в данном случае необходимо исключение дупликации гена *SMN2* [17].

На сегодняшний день оптимальным диагностическим методом для определения числа копий генов *SMN* является мультиплексная лигазная реакция с последующей амплификацией (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). В основе данного метода лежит способность лигазы восстанавливать фосфодиэфирные связи в одноцепочечных разрывах двухцепочечных молекул ДНК. Преимущества метода MLPA: высокоточный — позволяет достоверно различить генотипы *SMN1*: *SMN2* «2:2» и «2:3», «2:3» и «2:4»; простой, относительно недорогой, обладает высокой пропускной способностью, позволяет количественно анализировать до 50 различных олигонуклеотидных последовательностей в 1 пробирке, возможно проведение анализа ДНК с малой концентрацией [17, 18].

При детекции количественным методом у больного СМА 1 копии гена *SMN1* и при уверенности врача в клиническом диагнозе, такому пациенту проводится поиск малых мутаций в гене *SMN1* методом прямого автоматического секвенирования.

При выявлении у больного 2 копий гена *SMN1* или 1 копии гена *SMN1* при отсутствии в ней точковой мутации следует пересмотреть возможный диагноз для данного пациента (см. рисунок).

Особое внимание хотелось бы уделить проблеме анализа носительства гена СМА. Как уже упоминалось выше, анализ гетерозиготного носительства усложняется высокой гомологией генов *SMN1* и *SMN2*. Определение статуса носителя должно осуществляться только количественным методом, позволяющим определять абсолютное число копий генов *SMN*.

Определение числа копий генов *SMN* рекомендуется:

- семьям, в которых биологический материал больного ребенка не доступен;
- вновь созданным парам, один из супругов в которых имеет в предыдущем браке ребенка с диагнозом СМА, подтвержденным молекулярно-генетическим методом;
- родственникам семей с отягощенным по СМА анамнезом.
- при скрининге носительства генов наиболее частых наследственных заболеваний в программе ЭКО, при подготовке к беременности.

Однако не стоит забывать, что и высокоточные количественные методы в ряде случаев остаются бессильными. Известно, что 3,2 % людей в популяции имеют обе копии гена *SMN1* на 1 хромосоме, т. е. имеют так называемый генотип «2+0» [19, 20]. Они являются носителями делеции, поскольку одна их хромосома 5 несет на себе 2 копии гена *SMN1*, а на второй — ген *SMN1* отсутствует. Еще 1,7 % составляют лица с малыми мутациями в гене *SMN1*, которые не детектируются количественными методами, однако могут быть выявлены путем прямого автоматического секвенирования [21].

Количественный анализ дал нам возможность определять число копий не только гена *SMN1*, но и гена *SMN2*. Как упоминалось выше, различия в возрасте манифестации и тяжести течения аллельных вариантов проксимальных СМА типов I–IV могут быть обусловлены модифицирующим влиянием числа копий гена *SMN2*. Может ли данный параметр быть полезным для определения типа и прогнозирования тяжести течения заболевания? На сегодняшний день проведено много исследований, посвященных фенотипическим корреляциям при СМА. Установлено, что у больных со СМА типов II, III число копий гена *SMN2* больше, чем у лиц с типом I. Но также описаны случаи, когда число копий гена *SMN2* не коррелирует с тяжестью течения заболевания. Показано, что критичным параметром является не число копий гена *SMN2*, а количество продуцируемого им полноразмерного белка SMN [22, 23]. Поэтому отсутствие абсолютной корреляции между числом копий гена *SMN2* и тяжестью течения заболевания не дает возможность использовать этот показатель для определения типа заболевания и прогноза тяжести его течения.

Для семей с идентифицированными мутациями в гене *SMN1* проводится пренатальная ДНК-диагностика проксимальной СМА. Материалом для исследования могут служить ворсины хориона, амниотическая жидкость и пуповинная кровь.

Кроме того, доступна и преимплантационная ДНК-диагностика (*in vitro*). Однако для этой процедуры необходимо высокое технологическое обеспечение. Данный вид анализа проводится только в специализированных медицинских центрах.

Заключение

Проксимальная СМА типов I–IV — одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся тяжелым, инвалидизирующим течением, приводящим к раннему летальному исходу. Диагностика заболевания основывается на особенностях клинических проявлений, типичных признаков поражения передних рогов спинного мозга при проведении электромиографического исследования и ДНК-анализа, направленного на обнаружение делеции 7 и/или 8 экзона гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Традиционно при проведении ДНК-анализа в целях диагностики заболевания применяется метод ПЦР-ПДРФ-анализа. Однако, если использование данного метода необходимо и достаточно для постановки диагноза проксимальной СМА, при обнаружении гетерозиготного носительства делеции гена *SMN1* имеется ряд ограничений. Поэтому для определения статуса гетерозиготного носителя необходимо использовать только количественный метод ДНК-диагностики, наиболее оптимальным вариантом которого является MLPA-анализ. Для определения типа или прогноза тяжести течения заболевания использовать такой критерий, как число копий гена *SMN2*, не рекомендуется.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pearn J.H. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;26;1(8174):919–22.
2. Pearn J.H., Walton J.N. A clinical and genetic study of adult-onset spinal muscular atrophy. The autosomal recessive form as a discrete disease entity. *Brain* 1978;101:591–606.
3. Crawford T.O. Spinal Muscular Atrophies. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A Clinician's Approach* by Jones H.R., De Vivo D.C. and Darras B.T. 2003. Chpt. 8. P. 145–166.
4. Prior T.W., Russman B.S. Spinal muscular atrophy. *Gene Review*, 2003.
5. Tsao B., Stojic A.S. Spinal muscular atrophy. *Emedicine*, 2009.
6. Burglen L., Lefebvre S., Clermont O. et al. Structure and organization of the human survival motor neuron (SMN) gene. *Genomics* 1996;32:479–82.
7. Courseaux A., Richard F., Grosgeorge J. et al. Segmental duplications in euchromatic regions of human chromosome 5: a source of evolutionary instability and transcriptional innovation. *Genome Res* 2003;13:369–81.
8. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6307–6311.
9. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999;8:1177–83.
10. Vyas C., Bechade C., Riveau B. et al. Involvement of survival motor neuron (SMN) protein in cell death. *Hum Mol Genet* 2002;11:2751–64.
11. Tizzano E., Baiget M. Molecular bases of spinal muscular atrophy: the survival motor neuron gene. *Contributions to Science* 2001;2: 35–42.
12. Ruggiu M., McGovern V.L., Lotti F. et al. A Role for SMN Exon 7 Splicing in the Selective Vulnerability of Motor Neurons in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Cell Biol* 2012;32(1):126.
13. Feldkotter M., Schwarzer V., Wirth R. et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time LightCycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70:358–68.
14. Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J. et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* 2009;56:103–8.
15. Zapletalova E., Hedvicakova P., Kozak L. et al. Analysis of point mutations in the SMN1 gene in SMA patients bearing a single SMN1 copy. *Neuromuscul Disord* 2007;17(6):476–81.
16. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е. и др. Анализ фено-генотипической корреляции у российских больных СМА I–IV типа. *Мед генетика* 2012;11(11):15–21.
17. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Анализ носительства делеций в гене *SMN*, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I–IV типа. *Мед генетика* 2012;1(1):3–9.
18. <http://mrc-holland.com>
19. Chen K.L., Wang Y.L., Rennert H. et al. Duplications and de novo deletions of the SMNt gene demonstrated by fluorescence-based carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 1999;85:463–9.
20. Ogino S., Wilson R.B. SMN dosage analysis and risk assessment for spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70:1596–8.
21. Wang C.H., Carter T.A., Das K. et al. Extensive DNA deletion associated with severe disease alleles on spinal muscular atrophy homologues. *Ann Neurol* 1997;42:41–9.
22. Le T.T., Pham L.T., Butchbach M.E. et al. SMN Delta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN. *Hum Mol Genet* 2005;14:845–57.
23. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I–IV типов. *Мед генетика* 2011;10(5):15–21.

Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности

П.Р. Камчатнов¹, Х. Я. Умарова², А.В. Чугунов¹, А.Ю. Казаков¹

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

² ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) — распространенное в популяции состояние, встречающееся в различных возрастных группах, характеризующееся склонностью к рецидивированию. Острая боль может трансформироваться в хроническую, вызывая инвалидизацию больного. Задача лечения пациента с ПБ — своевременно купировать болевые ощущения, чтобы он максимально скоро вернулся к привычному образу жизни. Обязательным является участие самого больного в лечебном процессе. При лечении пациентов с ПБ широко используется кетонал, характеризующийся высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Препарат выпускается в различных лекарственных формах, что позволяет индивидуализировать лечебный процесс и снизить лекарственную нагрузку за счет возможности местного применения.

Ключевые слова: поясничная боль, боль в нижней части спины, кетопрофен, кетонал дуо, кетонал крем, кетонал термо

Management of a patient with low back pain: the problems of efficiency and safety

P.R. Kamchatnov¹, Kh. Ya. Umarov², A.V. Chugunov¹, A. Yu. Kazakov¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Chechen State University, Grozny

Low back pain (LBP) is a common condition occurring in the population in different age groups; it is characterized by a tendency to relapse. Acute pain may transform to chronic pain, causing patient disability. The goal of LBP treatment is to timely relieve painful sensations so that the patient can return to his/her normal life as soon as possible. The patient is required to participate in the therapeutic process. Ketonal that shows high efficacy and good tolerability is widely used to treat patients with LBP. The medication is available in different dosage forms, which makes it possible to individualize the therapeutic process and to reduce drug load due to its possible topical application.

Key words: lumbago, low back pain, ketoprofen, ketonal duo, ketonal cream, ketonal thermo

Скелетно-мышечные болевые синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника и мышечно-тоническими расстройствами, служат одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности. В силу анатомо-функциональных особенностей позвоночника его нижний отдел наиболее уязвим в отношении развития болевого синдрома. В настоящее время данный синдром рассматривается как боль в нижней части спины или поясничная боль (ПБ). Наряду с острыми сезонными респираторными инфекциями ПБ представляет собой одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1]. Как свидетельствуют результаты популяционных исследований, на протяжении 1 года эпизод ПБ переносят от 50 до 80 % взрослого населения планеты, а на протяжении последующих 12 мес у 2/3 пациентов развивается рецидив боли, причем у 15 % из них боль носит интенсивный характер [2]. Распространенность ПБ в различных популяциях неодинакова и в значительной степени определяется интенсивностью и особенностями физических нагрузок, характером профессиональной деятельности, образом жизни и др. В связи с этим в некоторых популяциях индустриаль-

ного общества все члены его на протяжении жизни переносят не менее 1 эпизода ПБ [3].

Длительное время считали, что ПБ характерна исключительно для людей среднего и пожилого возраста. Вместе с тем результаты проведенных за последние годы исследований свидетельствуют о том, что ПБ может возникать и в более ранние периоды жизни — в молодом и даже в подростковом возрасте. Установлено, что распространенность ПБ среди подростков составляет от 16 до 30 % [4]. Согласно результатам другого популяционного исследования, проведенного в Азии (Кувейт), распространенность ПБ у школьников в возрасте до 10 лет составила 31 %, а в возрасте от 14 до 18 лет — уже 74 %, причем значительно чаще болели девочки [5]. Трудности проведения метаанализа имеющихся данных в значительной степени обусловлены межрегиональными различиями наблюдавшихся популяций, их культуральными особенностями, различными сроками наблюдения, а также разнородностью диагностических критериев. В любом случае распространенность ПБ среди подростков достаточно велика.

Высокая частота возникновения болевого синдрома именно в поясничной области в значительной

степени обусловлена особенностями строения позвоночника и его биомеханики. Характерными для поясничного отдела являются значительный объем движений в поясничных двигательных сегментах (2 расположенных рядом позвонка и находящийся между ними межпозвонковый диск), осуществление движений в различных плоскостях, значительные нагрузки, направленные по оси позвоночника (позвонки поясничного отдела испытывают нагрузку вследствие давления массы большей части человеческого тела). Указанные воздействия способны вести к повторной травматизации суставных поверхностей позвонков, повреждению межпозвонковых дисков. Помимо дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника (остеоартроз, спондилез, остеохондроз и их сочетание), формирование ПБ обусловлено изменениями его сухожильно-связочного аппарата и развитием гипертрофии связок, расположенных в спинальном канале, а также стойким мышечным спазмом, приводящим к значительному нарушению осанки и формированию аномального, несвойственного индивидууму двигательного стереотипа. Следует отметить, что мышечный спазм, на определенном этапе развития заболевания выполняющий защитные функции, ограничивающий избыточную подвижность, способную вызвать усиление боли, в последующем превращается в патогенетический фактор, закрепляющий нарушения статико-динамических функций.

Основной причиной ПБ считают поражение (артроз) мелких (дугоотростчатых) и крупных суставов позвоночника. В меньшей степени болевой синдром связан с развитием остеохондроза, нарушением амортизирующих свойств содержимого межпозвонкового диска (пульпозного ядра) и изменениями в фиброзном кольце. Вместе с тем серьезным осложнением остеохондроза межпозвонковых дисков является формирование грыжи диска, вызывающей компрессию спинального корешка и являющейся причиной ПБ. Вероятность возникновения болевого синдрома увеличивается при разрыве волокон фиброзного кольца и образовании грыжи межпозвонкового диска, образованного тканью пульпозного ядра [7]. Грыжа крупных размеров, пролабирующая в просвет канала, через который выходит спинальный корешок, способна обуславливать его компрессию, приводя к нарушению функций. Необходимо, однако, иметь в виду, что даже значительных размеров грыжа межпозвонкового диска, случайно выявленная при радиологическом обследовании, может и не быть причиной болевого синдрома [8]. В полной мере это относится к грыже Шморля, наличие которой не сопровождается развитием ПБ.

Характерное клиническое проявление ПБ — наличие локальной боли, одно-, или двусторонней, тесно связанной с положением тела. Обычно болевые ощущения возникают при определенном положении туловища, при длительном пребывании в вынужденной

позе, при лежании на чрезмерно мягкой постели и др. [9]. Имеется четкая зависимость интенсивности боли от объема физической нагрузки и характера движений в поясничном отделе. Болевые ощущения могут быть спровоцированы подниманием и переносом тяжестей, сгибанием и ротацией в соответствующем отделе, особенно выполняемыми со значительной амплитудой. При этом у большинства пациентов с ПБ находится положение, пребывание в котором позволяет уменьшить ее интенсивность (например, лежа на боку с согнутыми в коленных суставах ногами или лежа на спине с несколько согнутыми ногами). Иррадиация боли за пределы пораженного сегмента, как правило, отсутствует, хотя боль может распространяться на область спазмированных мышц. Неврологический дефицит (симптомы выпадения) отсутствуют. В целом наличие ПБ ведет к ограничению физической активности пациента, формированию охранительного поведения, причем в большей степени указанная особенность отмечается у женщин [10]. Характерна высокая частота рецидивов ПБ, хотя длительная ремиссия также возможна у значительного числа пациентов [11].

В случае компрессии спинального корешка грыжей межпозвонкового диска развивается радикулярный (корешковый) синдром, для которого характерна иррадиация боли в область иннервации соответствующего корешка. Такого рода боль носит нейропатический характер, так как она возникает вне связи с раздражением ноцицепторов и обусловлена компрессией чувствительной порции спинального корешка. Как правило, боль носит простреливающий, жгучий, тянущий характер, сопровождается парестезиями, дизестезией, аллодинией в соответствующей области, обычно плохо купируется приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков [12]. Нейропатический компонент болевого синдрома часто сочетается с локальной ПБ. Наличие корешкового синдрома обычно является предиктором длительного персистирования боли, когда ремиссии сменяются периодами обострения. У части больных с корешковым синдромом при неврологическом осмотре обнаруживаются симптомы выпадения — признаки нарушения функций пораженного корешка (вялый парез, гипестезия в соответствующей области). Ведение пациента с корешковым болевым синдромом требует специфических терапевтических подходов, отличающихся от таковых при купировании ноцицептивной ПБ [13].

Трансформирование острой ПБ в хроническую, продолжающуюся на протяжении не менее 12 нед, представляет серьезную клиническую проблему. При этом боль утрачивает свои защитные функции, сигнализирующие о неблагополучии опорно-двигательного аппарата, и приобретает характер самостоятельного заболевания. В данной ситуации существенно снижается эффективность проводимых лечебных мероприятий.

ятий, требуются материальные затраты на проведение лечения, повышается риск стойкой утраты трудоспособности [14].

Вероятность формирования хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожных, депрессивных нарушений, рядом других психосоциальных факторов, например ощущением одиночества, собственной ненужности, малозначимости [15]. Некоторые индивидуальные особенности личности пациента — повышенный уровень личностной или ситуационно обусловленной тревожности, избыточное чувство ответственности, ощущение беспомощности, катастрофизация испытываемых ощущений — способны играть важную роль в формировании, становлении и поддержании скелетно-мышечного болевого синдрома, в частности ПБ. Существенную роль в хронизации болевого синдрома играет перенос индивидуумом на себя чужого негативного опыта испытанного болевого синдрома. Эмоциональные нарушения могут оказаться важным предиктором не только формирования хронической боли, но и повторных госпитализаций [16]. Вместе с тем возможно и обратное влияние: повторные госпитализации, в том числе связанные с рентными установками (освобождение от работы вследствие болезни, установление группы инвалидности, перевод на работы в облегченных условиях и др.), сами по себе могут способствовать развитию хронической боли. Результаты популяционных исследований, посвященных изучению распространенности коморбидных аффективных нарушений (тревога, депрессия) у пациентов с ПБ, показали, что около половины опрошенных отмечали такие расстройства, как «желание совершить самоубийство или причинить вред своему здоровью», «невозможность контролировать свои ощущения и свое состояние», «беспокойство по поводу многих ранее индифферентных явлений», «трудноописуемые тревога и страх» [17]. До 40 % опрошенных демонстрировали признаки соматизации ПБ, отмечая наличие головной боли, боли в конечностях, суставах. Следует учитывать, что наличие ПБ ассоциировано с широким спектром соматических заболеваний, клиническая картина которых может видоизменять проявления и дальнейшее течение мышечно-скелетного болевого синдрома [18].

В основе диагностики ПБ лежит установление ведущего клинического синдрома и исключение ряда соматических специфических по своему происхождению заболеваний (новообразования, воспалительные и травматические поражения костно-мышечной и нервной систем) [19]. Правильной постановке диагноза способствуют результаты радиологического обследования — компьютерная, магнитно-резонансная томография, в меньшей степени — рентгенография позвоночника. Следует подчеркнуть, что планируемое

инструментальное обследование должно быть четко обосновано, больному необходимо разъяснить цель проводимых диагностических мероприятий, чтобы у него не сложилось неверного представления о тяжести и исключительности имеющегося у него заболевания. Необходимы аккуратность и взвешенность в трактовке полученных результатов с целью избежания ятрогенных эффектов. Также важно помнить, что при стабильной клинической картине заболевания проведение необоснованных повторных обследований нецелесообразно, так как они не влияют на тактику лечения и увеличивают его итоговую стоимость.

Ведение больных с суставно-мышечной патологией, в частности с ПБ, требует значительных материальных затрат, которые складываются из расходов на стационарное и амбулаторное лечение, связаны с невозможностью в полном объеме выполнять трудовые обязанности, необходимостью перехода на работу в облегченных условиях. В результате анализа фармакоэкономических характеристик ПБ было установлено, что значительное число пациентов в силу целого ряда причин не обращается за квалифицированной медицинской помощью, изыскивая возможности самостоятельного купирования болевого синдрома, основываясь на рекомендациях среднего медицинского персонала, советах родственников и близких, что негативно влияет на реальные затраты на лечение такого контингента больных [20].

Для лечения пациентов с ПБ применяются анальгетики и НПВП, а также миорелаксанты, препараты витаминов группы В. Широко применяются немедикаментозные способы лечения (физиотерапия, лечебная гимнастика, мануальная терапия, массаж и др.). Повышение эффективности лечения возможно за счет вовлечения самого пациента в терапевтический процесс. При этом следует поддерживать максимально возможный уровень повседневной активности больного. В зависимости от интенсивности боли он должен самостоятельно перемещаться в пределах жилого помещения или больничной палаты, постепенно расширяя двигательный режим. При этом раннее и чрезмерно активное использование лечебной физкультуры не показано, более того, оно способно оказать негативное воздействие и увеличить сроки выздоровления.

Среди широкого спектра препаратов для купирования ПБ одним из эффективных, хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике, является кетонал (кетопрофен). Результатам применения препарата у больных со скелетно-мышечной болью посвящен недавно опубликованный обзор [21]. Кетонал ингибирует высвобождение медиаторов воспаления и аллогенов в области поражения, благодаря чему реализуется его периферическое противоболевое действие [22]. Кроме того, препарат обладает способностью легко проникать через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего он способен оказывать цент-

ральный анальгетический эффект [23]. Среди ценных фармакологических свойств кетонала следует отметить отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань, нередко встречающегося осложнения применения целого ряда НПВП, особенно при их длительном назначении.

В целом ряде клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность кетонала при различных болевых синдромах. Препарат хорошо зарекомендовал себя при острой боли при травме, состояниях после оперативного вмешательства в челюстно-лицевой, абдоминальной хирургии. На протяжении многих лет кетонал широко применяется у пациентов с мышечно-скелетными болями, в частности с ПБ [24, 25]. Результаты рандомизированных клинических исследований, в ходе которых эффективность кетопрофена сравнивалась с таковой известных НПВП, показали его хорошую переносимость и высокую эффективность. Применение кетопрофена позволяет достоверно сократить сроки терапии, обеспечивает расширение двигательного режима, что в итоге приводит к повышению качества жизни больных.

Следует отметить, что препарат выпускается в различных формах — инъекционных (для внутримышечного и внутривенного введения), для перорального применения (включая кетонал дуо, содержащий гранулы как быстрого, так и медленного высвобождения), ректальные суппозитории, а также формы для наружного местного применения. Такое многообразие форм выпуска обеспечивает возможность проводить индивидуализированную терапию, в зависимости от выраженности ПБ, условий проведения лечения (амбулаторное, стационарное), приверженности самого пациента к тем или иным лекарственным формам. Так, например, при острой ПБ, когда требуется экстренное купирование боли, возможно парентеральное введение препарата. Такой способ применения целесообразен в условиях оказания экстренной медицинской помощи, в условиях стационара, при начале терапии.

Применение кетонала дуо, в состав которого входят гранулы немедленного и замедленного высвобождения, обеспечивает достаточно стабильную концентрацию препарата в крови на протяжении суток, что выгодно отличает его от обычных лекарственных форм, требующих 2–3-кратного приема в течение суток. Кетонал дуо может назначаться пациентам, которые получают амбулаторное лечение, продолжая свою трудовую деятельность. Важно также то, что однократный в течение суток прием препарата ассоциирован с повышением приверженности больного к продолжению лечения.

Как и целый ряд других препаратов из группы НПВП, кетонал обладает выраженным противовоспалительным эффектом, который превосходит таковой эталонного противовоспалительного препарата ацетаминофена при отсутствии гепатотоксического действия, что дает

основание рекомендовать его широкое применение у пациентов с ПБ [25]. С учетом хорошей переносимости кетонал может быть рекомендован для применения у различных групп пациентов, в частности у лиц в возрасте старше 75 лет. Следует, однако, учитывая имеющийся риск гастроинтестинальных осложнений, проводить лечение при одновременном назначении ингибиторов протонной помпы [26]. Курс лечения не должен быть чрезмерно пролонгированным, прием препарата прекращается сразу после купирования болевого синдрома.

Достаточно серьезную проблему представляет собой применение комбинированной терапии, включающей одновременное назначение нескольких препаратов сходного действия, в первую очередь НПВП, или их поочередный прием в течение суток. На сегодняшний день нет убедительных данных о том, что такая терапия имеет преимущества перед монотерапией. При использовании такой схемы лечения, как правило, не достигается эффективная действующая концентрация препаратов в крови и усиление выраженности противовоспалительного действия отсутствует. Вместе с тем вследствие вероятности лекарственных взаимодействий существенно возрастает риск нежелательных побочных эффектов. Негативное воздействие возможно на различные системы и органы — желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, почки и др. Данный факт следует особенно учитывать у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих полиморбидность и нуждающихся в постоянном применении значительного количества лекарственных препаратов. Вместе с тем имеются оптимальные комбинации препаратов разных фармакологических групп, в частности одновременное применение НПВП и миорелаксанта, НПВП и витаминного комплекса.

Одним из способов повышения эффективности НПВП у пациентов с ПБ, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике при одновременном снижении лекарственной нагрузки на организм, является применение местных лекарственных форм (гели, мази, кремы). Такие лекарственные формы позволяют многим препаратам преодолевать кожный барьер и оказывать действие, аналогичное системному. Поэтому при выборе лекарственного средства следует руководствоваться данными об эффективности и безопасности действующего вещества, а также о степени проникновения вещества в глубь кожи. Цели применения местных форм НПВП — купирование скелетно-мышечных болевых синдромов легкой и умеренной степени выраженности и снижение потребности в НПВП для системного применения при интенсивной боли.

В силу различий в системе оказания медицинской помощи и обеспечения пациентов лекарственными препаратами в ряде стран Европы и Северной Америки лекарственные препараты, в том числе и формы для местного применения, отпускаются в аптеках по ре-

цепту. В Российской Федерации эти препараты реализуются по безрецептурному списку, и пациент зачастую сам выбирает конкретный препарат, нередко полагаясь на информацию, полученную не от медиков, а от друзей и близких, из средств массовой информации. Если учитывать, что местные формы являются лекарственными препаратами, пациент должен быть проинформирован о правильных способах их применения, сроках терапии, возможных эффектах, в том числе и побочных. Не вызывает сомнения, что такого рода информация должна поступать пациенту от медиков.

Каковы основные моменты, которые необходимо иметь в виду при выборе препарата для местного применения? Местные формы НПВП обеспечивают именно локальное поступление препарата в ткани. Поступление препарата в кровоток незначительное, поэтому их системное действие, в том числе и негативное, практически отсутствует. Выраженность противовоспалительного действия препаратов для местного применения в значительной степени определяется характером основного действующего вещества. Именно от этого зависят выраженность лечебного эффекта и скорость его наступления. Способность преодолевать кожные покровы в значительной степени определяется размерами молекулы и молекулярной массой действующего вещества. Соответственно, чем меньше размер и масса молекулы, тем успешнее преодолевает она кожный барьер. Так, имеются сведения о том, что при молекулярной массе молекулы, превышающей 400 г/моль, активное вещество не проникает через кожный барьер и действие его реализуется только на кожных покровах [27]. Молекула кетопрофена имеет маленькие размеры и низкую молекулярную массу (254,3 г/моль), и поэтому она легко проникает через кожу, абсорбируясь в мышечной ткани. Особенно важна способность препарата проникать через плотные глубокие слои дермы, являющейся мощным барьером для многих химических веществ [28]. В последующем препарат проникает в более глубоко расположенные ткани, достигая мышц и сухожилий.

Результаты лабораторного исследования подтвердили высокую проникающую способность кетопрофена по сравнению с другими действующими веществами. Так, оказалось, что кетопрофен, применявшийся в виде геля, обладает максимальной проникающей способностью — 22 % по сравнению с гелями, содержащими диклофенак (в 2 раза меньше — 11,2 %) и пироксикам (в 44 раза меньше — 0,5 %) [29]. В последующем подобные данные были получены и в ходе других исследований. Накопленные сведения были проанализированы в метаанализе, который показал, что лекарственные формы кетопрофена для местного применения обладают более высокой эффективностью в отношении устранения локальной скелетно-мышечной боли по сравнению с другими широко назначаемыми НПВП [30].

Обезболивающий и противовоспалительный эффект местных лекарственных форм в значительной степени определяется и их физико-химическими свойствами, а также характером веществ, входящих в их состав. Установлено, что мази и кремы по-разному впитываются в кожу: мазь на основе жировых компонентов впитывается недостаточно хорошо, в связи с чем действующее вещество проникает через кожу в малых количествах, крем на основе водно-жировой эмульсии — лучше геля. Результаты экспериментального исследования, целью которого было сравнительное изучение способности кетопрофена, применяемого в разных местных формах, проникать через неповрежденные кожные покровы, показали преимущество крема по сравнению с гелем [31]. Авторы исследования установили, что применение кетопрофена в составе мази на жирной основе (белый вазелин) характеризуется низким поступлением препарата в глубь кожи. Повышение поступления препарата требовало увеличения его концентрации в составе мази. Значительно лучше проникал в глубь кожных покровов кетопрофен, применявшийся в виде геля. Авторы показали, что повышение концентрации препарата в геле более 1–3 % дает прирост его проникновения под кожу. При этом крем впитывается лучше геля.

Немаловажным аспектом применения лекарственных форм для местного применения является их удобство в использовании. В данной ситуации преимущества гелей несомненны. Быстрое всасывание, отсутствие жировых пятен в месте нанесения препарата делают возможным применение гелей в амбулаторных условиях. Следует также иметь в виду, что недостатком жирных мазей, в частности изготовленных на основе вазелина, является и то, что он плохо смешивается с водой, трудно смывается и удаляется с белья.

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат кетопрофена — кетонал гель. Данный гель содержит 2,5 % кетопрофена, это оптимальная концентрация для достижения достаточного лечебного эффекта. Кроме того, в состав кетонала геля входит эфирное масло лаванды, которое обладает легким охлаждающим эффектом и оказывает некоторое дополнительное противовоспалительное действие.

Одним из вариантов локальной терапии является местное применение тепла малой интенсивности. Применение данного способа лечения обосновано в случае боли умеренной интенсивности, а также при наличии локального избыточного повышения мышечного тонуса. Результаты исследований свидетельствуют о том, что по своей эффективности локальное прогревание не уступает действию ряда НПВП, при этом, естественно, не сопряжено с риском развития системных побочных эффектов [32]. Оптимальным считается обеспечение умеренного прогревания (не более 40 °C) на протяжении достаточно длитель-

ного периода времени (не менее 8 ч) [27]. Одним из вариантов методов локального прогревания является применение кетонал термо — разогревающего пластыря. Необходимо подчеркнуть, что в его состав кетопрофен не входит, поэтому нет оснований опасаться аддитивных негативных эффектов при его одновременном применении с другими формами НПВП. Данная лекарственная форма включает железный порошок, воду, соль и активированный уголь. При вскрытии герметичной упаковки происходит контакт ингредиентов пластыря с кислородом, содержащимся в воздухе, и вследствие окисления железа инициируется термическая реакция. При наклеивании пластыря на кожу выделяется тепло, обеспечивающее прогревание участка кожи и нижележащих тканей.

Кетонал гель и кетонал термо эффективны при назначении пациентам с умеренной и слабой болью, особенно в амбулаторных условиях. В этой ситуации эти формы могут использоваться в качестве монотерапии. При лечении пациента с интенсивной или длительной ПБ необходимо применение локальных лекарственных форм в комплексе с препаратами системного действия. Такая комбинированная терапия обеспечивает сокращение сроков терапии и уменьшение лекарственной нагрузки на организм, что особенно важно для пациентов с соматическими заболеваниями.

Необходимо подчеркнуть, что купирование ПБ не является самоцелью применения НПВП. Конечная задача лечебных мероприятий — восстановление достаточного уровня повседневной активности пациента, его адаптации к бытовым и трудовым нагрузкам, повышение качества жизни. В ряду направлений лечения пациента с ПБ обязательно широкое применение немедикаментозного лечения — физио-, рефлексотерапии, мануальной терапии. Применение указанных лечебных методов в качестве монотерапии нецелесообразно. Максимальный положительный эффект физиотерапии достигается при ее сочетании

с систематической лечебной гимнастикой. Убедительно продемонстрировано, что одновременное назначение немедикаментозной терапии и регулярных, правильно подобранных физических упражнений значительно повышает эффективность лечения. Большой интерес представляют модификации йоговской гимнастики, обеспечивающей правильное перераспределение мышечной нагрузки, поддержание должного объема движений в разных суставах, устранение избыточного мышечного напряжения. Задачами немедикаментозного лечения являются как устранение болевого синдрома, так и восстановление правильного двигательного стереотипа, оптимизация характера двигательной активности, увеличение продолжительности периода ремиссии и, что очень важно, создание у пациента установки уверенности в возможности лечения заболевания, формирование адаптивного поведения. Имеются данные о том, что использование методов поведенческой терапии, посещение пациентов с ПБ, особенно с подострой и хронической, специализированных школ способны снизить риск развития обострений, обеспечивают формирование адекватного отношения к имеющемуся заболеванию, создают у пациента установку на выздоровление.

Таким образом, наличие различных форм кетонала позволяет реализовать принцип ступенчатой терапии пациента с ПБ. При интенсивном болевом синдроме начальную терапию возможно начинать с парентерального введения препарата. По мере купирования боли целесообразен пероральный прием препарата. В том случае, если пациент продолжает трудовую деятельность, желательно назначать кетонал дуо, так как однократный в сутки прием капсулы обеспечивает длительное стабильное купирование боли. При умеренной ПБ возможно использование местных лекарственных форм. Также они могут применяться при назначении парентеральных или пероральных лекарственных форм с целью усиления противоболевого эффекта и снижения лекарственной нагрузки на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim T., Montejano L., Cao Z., Zhao Y. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res* 2012;5:23–30.
2. Hall H., McIntosh G. Low back pain (acute) *Clin Evid*. 2008; 2008:1102–1108.
3. Schneider S., Schmitt H., Zoller S., Schiltenswolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78(4):253–69.
4. Calvo-Muñoz I., Gómez-Conesa A., Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatr* 2013;13:14–8.
5. Shehab D., Al-Jarallah K. Nonspecific low-back pain in Kuwaiti children and adolescents: associated factors. *J Adolesc Health* 2005;36(1):32–5.
6. Никифоров А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. *Медпрактика*, 2011. 256 с.
7. Likar R., Kager I., Obmann I. M. et al. Treatment of localized neuropathic pain after disk herniation with 5% lidocaine medicated plaster. *Int J Gen Med* 2012;5:689–92.
8. Sharma H., Gupta R., Olivero W. et al. fMRI in patients with lumbar disc disease: a paradigm to study patients over time. *J Pain Res* 2011;4:401–5.
9. Koes B., van Tulder M., Lin C. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19:2075–94.
10. Björnsdóttir S., Jónsson S., Valdimarsdóttir U. Functional limitations and physical symptoms of individuals with chronic pain. *Scand J Rheumatol* 2013;42(1):59–70.

11. Lemeunier N., Leboeuf-Yde C., Gagey O. The natural course of low back pain: a systematic critical literature review. *Chiropr Man Therap* 2012;20:33.
12. Rihn J., Hilibrand A., Radcliff K. et al. Duration of Symptoms Resulting from Lumbar Disc Herniation: Effect on Treatment Outcomes: A Analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *JBJS* 2011;93(20):1906–14.
13. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для студентов и врачей. МЕДпресс-информ 2010. 312 с.
14. Pillastrini P., Gardenghi I., Bonetti F. et al. An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. *Joint Bone Spine* 2012;79(2):176–85.
15. White A., Arnold P., Norvell D. et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(21 Suppl):131–43.
16. Mattila V., Saarni L., Parkkari J. et al. Predictors of low back pain hospitalization – a prospective follow-up of 57, 408 adolescents. *Pain* 2008;139:209–17.
17. Bener A., Verjee M., Dafeeah E. et al. Psychological factors: anxiety, depression, and somatization symptoms in low back pain patients. *J Pain Res* 2013;6:95–101.
18. Lawrence R., Felson D., Helmick C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26–35.
19. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань, 2010. 272 с.
20. Scott N., Moga C., Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manage* 2010;15(6):392–400.
21. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2013;2:20–27.
22. Walker J., Sheather B., Carmody J. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of "responder" and "nonresponder". *Arthritis Rheum* 1997;11:1944–54.
23. Spofford C., Ashmawi H., Subieta A. et al. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009;109(6):1992–9.
24. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147(7):478–91.
25. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007;27(8):533–43.
26. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616–31.
27. Mason L., Moore R., Edwards J. et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004 ;5:10–6.
28. Lee C., Maibach H. Deep percutaneous penetration into muscles and joints. *J Pharm Sci* 2006;95(7):1405–13.
29. Montastier P., Poiraud T., Poelman M.C. Etude de la cinétique de diffusion in vitro de quatre AINS destinés à la voie percutanée. *Médecine du sport* 1994;68(1):40–4.
30. Gürol Z., Hekimoğlu S., Demirdamar R., Sumnu M. Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. *Pharm Acta Helv* 1996; 1(3):205–12.
31. Nadler S., Steiner D., Erasala G. et al. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than ibuprofen and acetaminophen for low back pain. *Spine* 2002;27(10):1012–7.
32. McCarberg B., O'Connor A. A new look at heat treatment for pain disorders. Part 1. *APS Bulletin* 2004;14;6:34–41.

КЕТОНАЛ®

кетопрофен



Одобрено
Стоматологической
Ассоциацией России

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ И ВОСПАЛЕНИЕМ ЗДЕСЬ И СЕЙЧАС!*

- многообразие форм для лечения
любого вида боли¹



ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО МНОГООБРАЗИЮ ФОРМ



Рег. номер: П N013942/01
Рег. номер: ЛСР-008841/08

▲
сильная боль



Рег. номер: П N013942/01
Рег. номер: ЛСР-008841/08

◀ эпизодическая боль

▶ хроническая боль



Рег. номер: П N013942/05
Рег. номер: П N013942/06
Рег. номер: П N013942/02

▼
слабая боль



Рег. номер: ЛСР-008841/08
Рег. номер: П N013942/03



РЕКОМЕНДАЦИЯ

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

SANDOZ
a Novartis company

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал®; Кетонал® ДУО. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: кетопрофен. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата; ревматоидный артрит; серонегативный спондилоартрит – болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра, псевдоподagra; остеоартроз; болевой синдром: головная боль, тошнота, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит; посттравматический и послеоперационный болевой синдром; болевой синдром при онкологических заболеваниях; альгодисменорея. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ должны соответствовать форме выпуска. Внутрь: капсулы 50 мг, таблетки 100 мг: покрытые пленочной оболочкой, таблетки и капсулы пролонгированного действия 150 мг. Капсулы и таблетки следует принимать во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл). Крайность приема зависит от формы выпуска 1-3 раза в день. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сутки. Внутривенно: инфузия раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл 2-4 мл (1-2 ампулы) разведенные в 100-500 мл инфузионного раствора в условиях стационара. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сутки. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; детский возраст (до 15 лет). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: кожные реакции (сыпь, крапивница); диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; головная боль.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Инструкция по применению препарата Кетонал® (капсулы, таблетки, свечи, в/м и в/а инъекции).
*От 12 минут после применения внутримышечно, через 20-30 минут после перорального приема.
** Швейцарский подход к качеству

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU1307117387

Хемоденервационное лечение препаратом ботулинического токсина типа А спастических форм детского церебрального паралича

А.Л. Куренков¹, С.С. Никитин², А.Р. Артеменко³, Б.И. Бурсагова¹, Л.М. Кузенкова¹,
С.А. Петрова¹, О.А. Клочкова¹, А.М. Мамедьяров¹

¹ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН;

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Контакты: Алексей Львович Куренков alkurenkov@gmail.com

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых серьезных последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) и самой частой причиной детской неврологической инвалидности. Спастичность имеет огромное значение при ДЦП, поскольку служит одной из главных причин формирования патологического двигательного стереотипа, часто приводит к развитию патологических установок и контрактур. Применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в комплексном лечении в возрасте 2–6 лет позволяет значительно улучшить двигательные функции, а также уменьшить объем, отсрочить или даже избежать некоторых видов хирургического вмешательства; в более старшем школьном возрасте применение ботулинотерапии позволяет решать локальные двигательные проблемы. Лечение спастичности при ДЦП препаратами БТА характеризуется безопасностью (уровень доказательности А) и высокой эффективностью (уровень доказательности А) — приводит к изменению патологического двигательного стереотипа, значимому улучшению ходьбы, достоверному уменьшению спастичности по шкалам Эшворта и Тардье, а также повышению баллов по шкале измерения глобальных моторных функций. Собственный опыт применения препарата БТА *onabotulinumtoxinA* в комплексном лечении 68 пациентов со спастическими формами ДЦП показал, что достигается значимое улучшение двигательных функций, которое особенно ярко проявляется у детей раннего дошкольного возраста с уровнями I–III по шкале глобальных моторных функций.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, ботулинический токсин типа А, механизм действия ботулинического токсина типа А, спастическая диплегия, гемиплегическая форма, патологический двигательный стереотип, ортопедическая хирургия, антиспастические препараты, цели лечения, шкала Эшворта, шкала Тардье, шкала глобальных моторных функций, шкала измерения глобальных моторных функций, эквинусная установка стопы, анализ ходьбы

Botulinum toxin type A chemodenervation treatment in spastic forms of cerebral palsy

A.L. Kurenkov¹, S.S. Nikitin², A.R. Artemenko³, B.I. Bursagova¹,
L.M. Kuzenkova¹, S.A. Petrova¹, O.A. Klochkova¹, A.M. Mamedyarov¹

¹ Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Cerebral palsy (CP) is one of the most serious outcomes of the perinatal lesion of central nervous system and the most common reason for neurological disability in children. Being the key cause of pathological dynamic stereotypes that frequently result in pathological posture and contractions, spasticity is critically important for CP. The use of botulinum toxin type A (BTA) in complex treatment 2–6 years old CP patients allows significantly to improve motor abilities, help to change the surgical procedure, delay or even avoid some types of surgery. For elder children the use of BTA allows to improve local motor impairment. The treatment of spasticity in CP with BTA is safe (evidence level A) and highly effective (evidence level A). It leads to the positive change of pathological dynamic stereotype, significantly improves gait, decreases muscle tone with Ashworth and Tardeu scales and rises the gross motor function score. Our own experience of *onabotulinumtoxinA* treatment as a part of complex therapy in 68 patients with spastic forms of CP demonstrates the significant improvement of motor function, most noticeable in younger patients (early pre-school age) with GMFS I–III.

Key words: cerebral palsy, spasticity, botulinum toxin type A, mechanism of action of botulinum toxin type A, spastic diplegia, hemiplegic form, abnormal motor stereotype, orthopedic surgery, antispastic drugs, treatment goals, Ashworth scale, Tardieu scale, gross motor function scale, gross motor function measure scale, equinus foot placement, gait analysis

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых серьезных последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), что связано с большой распространенностью заболевания (2,0–2,5 на 1000 новорожденных) [1] и тяжелой инвалидизацией значительного числа пациентов [2, 3]. Заболевание включает несколько разных форм, при этом этиологические факторы, морфологические изменения в ЦНС, патофизиология, клинические проявления, течение и прогноз значительно различаются [4, 5]. Несмотря на это, международной группой экспертов было достигнуто соглашение по точной формулировке определения церебрального паралича: ДЦП — это группа перманентных (постоянно присутствующих) расстройств развития движения и позы, приводящих к ограничению функциональной активности, что является следствием непрогрессирующих расстройств развивающегося мозга плода или новорожденного [6]. Также отмечено, что при ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушением сенсорных систем (наиболее часто — зрения и слуха), когнитивными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией, вегетативными расстройствами, вторичными ортопедическими проблемами и др.

Это определение подчеркивает, что ДЦП, являясь первично неврологическим заболеванием, может приводить в раннем возрасте к нарушениям двигательного развития и обучения, а в более старшем возрасте к появлению патологических установок и вторичных ортопедических нарушений, которые в подростковом и юношеском возрасте могут определять социальную и бытовую дезадаптацию и даже препятствовать получению профессии и работы. Таким образом, ДЦП имеет высокую социальную значимость и представляет собой сложную медицинскую проблему.

Спастичность имеет огромное значение при ДЦП, поскольку служит одной из главных причин формирования патологического двигательного стереотипа и часто приводит к развитию патологических установок, контрактур и даже обездвиженности пациента [7].

Помимо наличия спастики, особенностями моторного паттерна у детей с ДЦП являются [8]:

- наличие нередуцированных патологических тонических рефлексов (лабиринтного, симметричного шейного, асимметричного шейного и др.), которые особенно ярко проявляются при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное;
- появление непроизвольной синкинетической активности (патологических синкинезий) при выполнении целенаправленных произвольных движений;
- нарушение координаторных взаимодействий мышц-синергистов и антагонистов — феномен коконтракции;
- повышение рефлекторной возбудимости — наличие высокого уровня стартал-рефлекса.

Сохранение резидуального моторного дефицита и малая эффективность реабилитационных мероприятий у больных ДЦП могут быть обусловлены не только объемом и локализацией поражения ЦНС, но и быть связанными с другими патофизиологическими механизмами, например нарушением сенсорно-моторной интеграции, которая проявляется межполушарной диссоциацией между афферентным кинестетическим входом и эфферентным кортикомоторным выходом [9, 10]. На примере гемипаретической формы ДЦП было показано нарушение сенсорно-моторной интеграции на кортикальном уровне. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции указывали на то, что иннервация мышц пораженной конечности осуществлялась или посредством ипсилатеральных кортикоспинальных проекций от непораженного полушария, или билатеральными проекциями от пораженного и непораженного полушарий. У этих же больных согласно данным функциональной МРТ при пассивных движениях пораженной руки происходила активация соматосенсорной области контралатеральной гемисферы. Следовательно, у больных с гемипаретической формой ДЦП мышцы пораженной конечности имели в значительной части быстропроводящие кортикоспинальные эфферентные проекции от интактного ипсилатерального полушария мозга, а преобладающие афферентные проекции от пораженной руки были направлены в контралатеральную пораженную гемисферу. В результате имела место межполушарная диссоциация между проприоцептивным афферентным контролем движения и эфферентными кортикоспинальными управляющими командами [9–11].

По мнению европейских экспертов, можно выделить несколько основных подходов к лечению ДЦП [12]: 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура — ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.); 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.); 3) лекарственное лечение (оральные антиспастические препараты); 4) препараты ботулинического токсина; 5) интратекальное введение баклофена с помощью помпы; 6) ортопедическая хирургия. Лечебные подходы применяют в зависимости от степени тяжести ребенка с ДЦП и его возраста. Методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение используют с самого раннего возраста. Ботулинотерапия, как правило, применяется с 2-летнего возраста. Сочетанное применение этих подходов с учетом непрерывного длительного лечения с коррекцией всех коморбидных нарушений обеспечивает высокую эффективность комплексного лечения. При необходимости, если имеет место генерализованная спастика, прибегают к интратекальному введению баклофена и ортопедохирургическому лечению при формировании фиксированных контрактур и дистопий суставов. Применение оральных антиспастических препаратов при ДЦП

часто бывает ограничено ввиду развития системных побочных эффектов при достижении адекватных доз для снижения мышечного тонуса. Регулярное наблюдение за пациентом обеспечивает предупреждение развития тяжелых ортопедических нарушений и своевременное назначения необходимого лечения [12].

При лечении ботулиническим токсином типа А (БТА) максимальная возможность модификации заболевания отмечается на этапе формирования и закрепления патологического двигательного стереотипа, т. е. в возрасте 2–5 лет. Отсрочить, упростить или даже избежать хирургического вмешательства на фоне лечения препаратами БТА возможно в дошкольном и младшем школьном возрасте. В более старшем школьном возрасте применение ботулинотерапии позволяет решать локальные двигательные проблемы, уменьшить боль вследствие длительно существующей спастичности, облегчить уход за пациентом с тяжелыми двигательными нарушениями, а также достичь таких целей, как удержание положения тела сидя или стоя [13].

Механизм действия препаратов БТА при лечении двигательных расстройств при ДЦП обусловлен развитием хемоденервации, т. е. прямым, периферическим влиянием на двигательные волокна (на нервно-мышечную передачу), когда на пресинаптическом уровне происходит нарушение высвобождения ацетилхолина (АХ) [14, 15]. Это происходит после введения препарата БТА в мышцу в несколько этапов: 1) связывание тяжелой цепи нейротоксина со специфическими рецепторами на терминали двигательного аксона; 2) поглощение нейротоксина нервной терминалью путем эндоцитоза с образованием мембранного пузырька (или интернализация); 3) высвобождение из мембранного пузырька легкой цепи и прохождение ее через мембрану, что происходит за счет изменения свойств ионных каналов при взаимодействии с мембраной аминоконца тяжелой цепи нейротоксина (или мембранная транслокация); 4) воздействие легкой цепи на транспортный белок SNAP-25, позволяющее избежать формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего АХ, с пресинаптической мембраной (или преобразования в цитозоли). В итоге это обуславливает невозможность выхода АХ в синаптическую щель и связывание с рецепторами на постсинаптической мембране. Таким образом, из-за описанных изменений в терминали двигательного аксона развивается химическая денервация и развивается блок проведения импульса с нерва на мышцу, что, в свою очередь, приводит к миорелаксации и снижению спастичности мышцы.

Но при введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, но также меняются межмышечные взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами. При расслаблении мышцы резко снижается патологическая афферента-

ция, которая при спастичности связана с постоянной активацией мышечных веретен. За счет уменьшения проприоцептивной афферентации нормализуются спинальные механизмы регуляции мышечного тонуса, что связано с феноменом реципрокного торможения. Также нормализуется проприоцептивный афферентный поток в центральные, корковые структуры соматосенсорной системы. Это приводит к изменению корковых сенсорно-моторных взаимодействий и нормализации коркового двигательного контроля за тормозными механизмами спинного мозга (в первую очередь нормализация пресинаптического торможения) [16, 17]. Таким образом, при введении препарата БТА в спастичную мышцу происходят сложные нейрофизиологические изменения на разных уровнях контроля движения, что сегодня позволяет утверждать, что БТА не только является локальным миорелаксантом длительного действия, но и препаратом, значимо влияющим на афферентацию. А в ряде случаев изменение афферентации вследствие введения препаратов БТА имеет при ДЦП не меньшее значение, чем эффект миорелаксации, так как локальное применение БТА может приводить к значимым изменениям двигательного статуса не только в месте введения препарата, но и менять патологический двигательный стереотип в целом.

Кроме того, всего 10 лет назад было выявлено уникальное антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы. В основе этого механизма лежит блокада формирования транспортного комплекса, необходимого для высвобождения провоспалительных нейропептидов (субстанции Р, кальцитонин-ген-связанного пептида и нейрокининов), играющих важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [18]. Полученные данные позволили использовать препараты БТА для эффективного лечения хронических болевых синдромов, в том числе ассоциированных со спастичностью, которые значительно снижают качество жизни пациентов.

Цели лечения спастичности при ДЦП могут быть сформулированы по-разному:

- улучшение двигательных функций и формирование более правильного двигательного паттерна;
- разрушение патологического двигательного стереотипа с целью улучшения вертикализации пациента и овладения навыками самостоятельного сидения, стояния и ходьбы;
- купирование мышечных спазмов и боли, связанной с длительно существующей спастичностью;
- снижение спастичности для облегчения проведения массажа, кинезиотерапии и занятий ЛФК;
- снижение спастичности для улучшения проведения консервативного ортопедического лечения (ношения шин, ортезов, лонгет и др.);

- облегчение ухода за малокурабельными и обездвиженными пациентами;

- уменьшение косметического дефекта, что особенно важно в подростковом и юношеском возрасте.

Для оценки эффективности лечения, в том числе и ботулинотерапии, при ДЦП применяют несколько традиционных подходов, каждый из которых имеет свои плюсы и минусы. Подробное описание неврологического и ортопедического статуса при ДЦП позволяет детально представить пациента, но при этом очень сложно использовать это описание для объективной количественной оценки динамики на фоне лечения. Использование шкал спастичности (Эшворта и Тардье) при ДЦП применяют для определения нарушений движения на определенном уровне (голеностопный, коленный или тазобедренный суставы), но не дает целостной картины движения и носит несколько субъективных характер [19]. Шкалы оценки и измерения больших моторных функций (GMFCS и GMFM) в настоящее время считаются оптимальными для наблюдения за развитием двигательных возможностей ребенка с ДЦП и для оценки реакции при коррекции патологических двигательных функций [12, 20, 21]. Фото- и/или видеоконтроль до и после инъекций БТА и реабилитации применяют наиболее часто в широкой клинической практике, но при этом имеется большая вариация для субъективной интерпретации патологии позы и движений. Многоканальная электромиографическая (ЭМГ) запись биоэлектрической активности мышц в покое, при произвольном целенаправленном движении и при патологических синкинезиях обладает большой ценностью и часто может служить объективным контролем изменений двигательного стереотипа ребенка на фоне проведения любой двигательной реабилитации [22]. Анализ ходьбы и опорных реакций в настоящее время может служить «золотым стандартом» для целостной всесторонней оценки движений пациента с расчетом как кинетических, так и кинематических параметров [23]. Среди недостатков этого метода можно отметить большую длительность исследования, сложную обработку и интерпретацию полученных данных.

Лечение препаратами БТА при ДЦП имеет самую высокую доказательную базу. В 2008 г. в журнале «Neurology» был опубликован отчет Американской академии неврологии о терапевтическом применении БТА при двигательных расстройствах [24]. В разделе рекомендаций по лечению ДЦП указано: 1) инъекции БТА в икроножные мышцы при спастическом эквинусе (эквинусной установке стоп) следует использовать как препарат выбора с уровнем доказательности А; 2) инъекции БТА следует рассматривать как препарат выбора для лечения спастичности аддукторов бедра и контроля боли с у пациентов после операции удлинения аддукторных мышц с уровнем доказательности В; 3) при спастичности верхней конечности инъекции

БТА следует рассматривать как препарат выбора с уровнем доказательности В. В комментариях по лечению ДЦП указано, что при эквинусной установке стоп инъекции БТА в икроножные мышцы являются эффективным методом лечения, и при этом нет убедительных данных в необходимости дополнительных инъекций в камбаловидную мышцу или другие мышцы.

В 2010 г. Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии был представлен отчет о фармакологическом лечении спастичности у детей и подростков с ДЦП [25]. На основании публикаций в научной медицинской литературе было сделано несколько заключений по применению препаратов БТА при ДЦП: 1) инъекции БТА в мышцы верхних и нижних конечностей являются эффективным средством лечения спастичности с уровнем доказательности А; 2) инъекции БТА у детей с ДЦП следует считать безопасным методом лечения (уровень доказательности А). Однако могут наблюдаться случаи генерализованной мышечной слабости; 3) в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы однозначно утверждать или отрицать, что инъекции БТА улучшают двигательные функции пациентов с ДЦП.

Были проведены многочисленные клинические исследования по применению onabotulinumtoxinA при ДЦП.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было проведено для выявления влияния БТА на ходьбу 20 пациентов с церебральным параличом, имеющих эквинусную деформацию стопы [26]. Оценивались инъекции onabotulinumtoxinA в дозе 4 ЕД/кг массы тела ребенка или плацебо (физиологический раствор) в икроножные мышцы. Для достоверной оценки динамики двигательного статуса пациентов с ДЦП применялся видеонализ движений с расчетом кинетических и кинематических параметров. Результаты показали, что применение ботокса может приводить к достоверному улучшению ходьбы в течение 2–12 мес после инъекций ($p \leq 0,02$). При этом не было зафиксировано тяжелых побочных эффектов, связанных с применением onabotulinumtoxinA.

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было посвящено изучению ходьбы 114 пациентов со спастическими формами ДЦП на фоне применения препарата БТА [27]. Инъекции препарата БТА (onabotulinumtoxinA в дозе 4 ЕД/кг или плацебо) выполнялись в икроножные мышцы. Ходьба оценивалась врачом при помощи специально разработанной шкалы с оценкой в баллах каждого параметра. Результаты позволяют предположить, что применение БТА может приводить к достоверному улучшению походки на 2–12-й неделях после инъекций ($p \leq 0,028$). В группе лечения препаратом БТА у 12 (17 %) пациентов из 72 были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с лечением. Все они были легкой или умеренной степени тяжести

и купировались самостоятельно без дополнительного лечения.

Специальное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование влияния БТА на двигательные функции у детей с гемипаретической формой ДЦП было выполнено S.C. Love и соавт. [28]. Был использован onabotulinumtoxinA в дозах 2,8–4,7 ЕД/кг массы тела или плацебо. Оценка детей проводилась по модифицированной шкале Эшворта и шкале измерения глобальных моторных функций (GMFM-88). Данные этого исследования позволили сделать вывод о том, что БТА может достоверно улучшить тонус и двигательную функцию ($p < 0,05$) у пациентов с гемипаретической формой ДЦП при тестировании через 3 и даже 6 мес после однократных инъекций.

Была проведена ретроспективная оценка 424 детей с ДЦП с целью определения влияния инъекций БТА на время первой ортопедической операции, распространенность и частоту ортопедической хирургии у детей с ДЦП [29]. Показано, что применение инъекций БТА в комплексном лечении ДЦП позволяет не только отложить хирургическое лечение на более старший возраст, но также снизить частоту хирургических операций.

Специальный ретроспективный анализ данных 189 пациентов с ДЦП был выполнен для того, чтобы выявить, какие факторы влияют на результат лечения препаратом БТА эквинусной установки стоп [30]. Было показано, что доза, рассчитанная на кг массы тела ребенка для введения в мышцу-мишень, является самым важным фактором эффективности, но при этом суммарная доза препарата БТА на процедуру не коррелировала с улучшением. Также отмечено, что возраст пациента имеет положительный независимый эффект, т.е. чем младше ребенок, тем лучше результат от инъекций БТА. Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 100 ЕД onabotulinumtoxinA) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы. Было обнаружено, что оптимальная доза onabotulinumtoxinA у детей со спастической диплегией составляет 3–4 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги, а при гемиплегической форме ДЦП доза препарата БТА требуется выше и составляет 5–6 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги. Был проанализирован еще один аспект комплексного лечения детей с ДЦП — частота и длительность применения кинезиотерапии и ЛФК после инъекций БТА. Лучшие функциональные результаты были получены при проведении занятий физиотерапевтом 1–2 раза в неделю непрерывно и длительно [30].

Согласно официальной инструкции в России препарат ботокс следует применять при лечении спастичности и эквиноварусной деформации стопы у детей с ДЦП. При этом рекомендовано вводить раствор препарата в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплеги-

ческой форме ДЦП рекомендованная начальная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность; при спастической диплегии рекомендованная начальная общая доза — 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. При этом общая доза не должна превышать 200 ЕД. Если при ДЦП наблюдается перекрещивание бедер, дополнительно инъецируются приводящие мышцы бедра. При гемиплегической форме ДЦП препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья.

Но, несмотря на достаточно обширную литературу и широкое клиническое применение инъекций БТА при спастических формах ДЦП, все равно остаются дискуссионные вопросы, на которые сегодня нет однозначных ответов.

Один из самых принципиальных вопросов состоит в том, с какого возраста необходимо начинать лечение препаратами БТА и какова его длительность. Обычно разные рекомендации указывают на 2-летний возраст, но имеются публикации, в которых описывается применение инъекций БТА при ДЦП и в более раннем возрасте [30, 31]. Длительность терапии обычно невозможно четко определить. Если показания остаются и сохраняется хорошая эффективность от ботулинотерапии, инъекции назначают до юношеского возраста и старше. Многое зависит от функциональной активности ребенка, выраженности спастичности, степени соединительно-тканного перерождения мышцы-мишени и других факторов.

Выбор мышц-мишеней является одним из самых сложных и ответственных моментов в лечении пациентов с ДЦП. Поскольку изолированное локальное повышение тонуса в 1 группе мышц наблюдается крайне редко, необходимо определиться с ведущим, ключевым проявлением спастичности, которое в основном и приводит к формированию патологического двигательного стереотипа. Инъекции препарата БТА в такие ключевые мышцы позволяет не только уменьшить проявления спастичности в этих мышцах, но зачастую и поменять стереотип движения в целом. Важно детально оценивать такие факторы, как степень спастичности мышц, распределение спастичности в разных мышечных группах, степень пареза каждой предполагаемой мышцы-мишени и ее антагониста, выраженность нарушения реципрокных взаимоотношений мышц-синергистов-антагонистов, наличие и степень выраженности патологических тонических рефлексов, а также их влияние на мышцу-мишень, наличие и степень выраженности патологических синергий и синкинезий в зоне инъекций. Не менее значимы уровень двигательного развития ребенка и наличие мотивации к лечению. Учет всех вышеперечисленных факторов позволяет сформировать приоритетный выбор мышц для инъекций препарата БТА на конкретном этапе двигательного развития ребенка с ДЦП.

Дозы в конкретную мышцу-мишень были определены еще в самых ранних исследованиях и значитель-

но не отличаются по мнению разных авторов [26, 30, 32]. Суммарные дозы на процедуру с 1993 г. изменились значительно [12, 20, 33–35]. Это связано с тем, что с накоплением опыта менялся подход к ботулинотерапии спастичности ДЦП. Сначала доминировал подход «один уровень – низкие дозы», когда доза в 1 мышцу-мишень фактически и являлась суммарной дозой на процедуру инъекций БТА [32]. Затем стали предпочитать вводить несколько большую дозу, но опять при терапии спастичности 1 уровня [36]. Следующим этапом развития ботулинотерапии при ДЦП стал подход «несколько уровней – средние дозы» [33]. Но в последние годы суммарные дозы на процедуру, которые рекомендованы консенсусами ведущих специалистов по лечению ДЦП, стали еще выше и достигали 20–24 ЕД/кг массы тела для onabotulinumtoxinA [12, 34]. В последнем международном консенсусе по лечению спастичности мышц нижних конечностей отмечается тенденция к некоторому снижению суммарной дозы препаратов БТА на процедуру – 16–20 ЕД/кг массы тела (onabotulinumtoxinA) для пациентов с ДЦП с уровнями I–IV по шкале GMFGS без факторов риска развития системных эффектов и 12–16 ЕД/кг массы тела (onabotulinumtoxinA) для пациентов с ДЦП с уровнем V по шкале GMFGS с наличием факторов риска развития системных эффектов (псевдобульбарный синдром, трудности при глотании, аспирация в анамнезе и др.) [20].

Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 1 флакон) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы [30, 37]. При лечении спастичности мышц руки при ДЦП рекомендуется разведение 1 мл физиологического раствора на 100 ЕД onabotulinumtoxinA, в случае выполнения инъекций только в мышцы предплечья возможно разведение флакона препарата даже на 0,5 мл физиологического раствора [38].

Во многих исследованиях рекомендуется проводить инъекции препаратов БТА при обезболивании или седации. С целью обезболивания мест введения рекомендуется наложить анестезирующие кремы или спреи за 20–30 мин до выполнения инъекций, но также возможно проведение и общей анестезии. С целью седации обычно используют перорально мидазолам.

В России применение препаратов БТА с целью лечения спастичности у детей с церебральным параличом началось с 1999 г. Результаты применения ботулинотерапии при ДЦП были обобщены и опубликованы в статьях, методических рекомендациях, медицинских технологиях, главах нескольких монографий, а также в ряде диссертационных исследований [22, 39–44].

Наш собственный опыт лечения инъекциями препарата ботокс включает 68 пациентов с ДЦП (средний возраст $5,4 \pm 3,9$ года). В соответствии с оценкой по

классификационной системе больших моторных функций (GMFCS) пациенты с ДЦП в нашей группе были представлены: 7 детей – I уровень, 14 – II уровень, 21 – III уровень, 15 – IV уровень, 9 – V уровень. Средняя суммарная доза onabotulinumtoxinA составила 9,45 ЕД/кг массы тела. При этом при разных формах ДЦП средние суммарные дозы различались: спастическая диплегия – 10,8 ЕД/кг, гемиплегическая – 7,2 ЕД/кг, спастический тетрапарез – 13,4 ЕД/кг. Если инъекции БТА выполняли только в мышцы рук, средние суммарные дозы составляли при гемиплегической форме ДЦП – 4,25 ЕД/кг, при спастическом тетрапарезе – 9,3 ЕД/кг. Эффективность оценивалась по снижению спастичности по шкале Эшворта и по шкале Тардье. Помимо введения препарата БТА в икроножные мышцы, у части пациентов также выполняли инъекции в другие мышцы (заднюю большеберцовую, камбаловидную, длинную и короткую малоберцовые, переднюю большеберцовую, приводящие мышцы бедра, тонкую, полусухожильную, полуперепончатую, прямую мышцу бедра, плечевую, двуглавую мышцу плеча, плече-лучевую, круглый пронатор, поверхностный и глубокий сгибатели пальцев кисти, локтевой и лучевой сгибатели запястья, приводящую большой палец кисти). Самыми частыми сочетаниями мышц для введения препарата БТА были:

- 1) икроножные + приводящие мышцы бедра;
- 2) икроножные + задняя большеберцовая мышца;
- 3) икроножные + тонкая мышца;
- 4) икроножные + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 5) икроножные + камбаловидная + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 6) икроножные + полусухожильная и полуперепончатые + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 7) икроножные + задняя большеберцовая + тонкая мышца + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 8) приводящие мышцы бедра + полусухожильная и полуперепончатые и др.

С целью контроля точности инъекций в мышцы-мишени у большинства детей применялся метод анатомического ориентирования и пальпации. У небольшого числа пациентов ($n = 9$) инъекции БТА проводили под ультразвуковым контролем.

После проведения ботулинотерапии все дети в сроках от 1 до 4 нед проходили реабилитационное лечение, которое включало в первую очередь ЛФК, массаж, занятия на различных тренажерах, занятия в рефлекторно-нагрузочных костюмах, физиотерапевтические процедуры. Все дети были консультированы ортопедом, и при показаниях проводилось ортопедическое лечение.

Эффект от лечения оценивали на 7-е сутки, через 1 и 3 мес после инъекций препарата БТА. Было обнаружено снижение спастичности в инъецированных мышцах в среднем на 1 балл и более на 7-е сутки у 23 (33,8 %)

детей, через 1 мес — у 54 (79,4 %) и через 3 мес — у 51 (75 %) ребенка. Отсутствие эффекта от лечения отмечено у 3 (4,4 %) пациентов. Также было выявлено снижение спастичности по шкале Тардые. Среднее значение объема движения в голеностопном суставе (R1-R2) достоверно изменилось по всей группе пациентов с $25,7 \pm 6,8^\circ$ до $16,9 \pm 6,5^\circ$ ($p < 0,01$) через 1 мес после введения препарата БТА и практически осталось неизменным через 3 мес после лечения — $17,3 \pm 6,6^\circ$ ($p < 0,01$).

Побочные эффекты были отмечены у 11 (16,2 %) пациентов и были незначительными, не требовали лечения и проходили самостоятельно. Наиболее часто встречались такие побочные эффекты, как боль и микрогематомы в месте инъекций (8 пациентов — 11,7 %), гриппоподобный синдром (3 пациента — 4,4 %).

Таким образом, на основании данных литературы и собственного опыта можно констатировать, что

инъекции препарата БТА при спастических формах ДЦП являются эффективным методом лечения спастичности, а в составе комплексной терапии позволяют добиться значимого улучшения двигательных функций, что особенно ярко проявляется у детей раннего возраста (от 2 до 7 лет). Оптимальные результаты ботулинотерапии наблюдаются у пациентов с I–III уровнями по шкале GMFCS. Регулярное наблюдение за пациентами с IV–V уровнями по шкале GMFCS с применением своевременной медикаментозной и ортопедической коррекции позволяет избежать тяжелых вторичных осложнений и повысить качество жизни детей с ДЦП. Необходимы дальнейшие исследования ДЦП с целью лучшего понимания патофизиологии заболевания, оптимизации имеющихся лечебных подходов и разработки новых высокоэффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanley F., Blair E., Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. London: MacKeith Press, 2000.
2. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев: Здоров'я, 1988. 328 с.
3. Sanger T.D., Delgado M.R., Gaebler-Spira D. et al. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003;111:e89–e97.
4. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007. 616 с.
5. Miller G. Cerebral Palsies: An Overview. In: *The Cerebral Palsies: causes, consequences, and management*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998. P. 1–35.
6. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571–6.
7. Miller F. Cerebral palsy. New York: Springer Science, 2005. 1055 p.
8. Куренков А.Л. Оценка двигательных нарушений при детском церебральном параличе и других болезнях нервной системы детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 46 с.
9. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A. et al. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol* 2001;49(3):320–7.
10. Staudt M., Braun C., Gerloff C. et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology* 2006;67(3):522–5.
11. Krageloh-Mann I., Staudt M. Neurophysiological classification and neuroradiology of cerebral palsy. In: *Improving hand function in cerebral palsy: theory, evidence and intervention*. Eds. A.C. Eliasson and P.A. Burtner. London: Mac Keith Press, 2008. P. 61–78.
12. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S. et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):45–66.
13. Leonard J., Graham H.K. Treatment of motor disorders in cerebral palsy with botulinum neurotoxin. In book: *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science* (Ed. by J. Jankovic). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 172–191.
14. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни* 2013;2:6–18.
15. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* 2012;15(3):325–36.
16. Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. *Врач* 2009;7:8–12.
17. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180–5.
18. Dolly J.O., O'Connell M.A. Neurotherapeutics to inhibit exocytosis from sensory neurons for the control of chronic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:100–8.
19. Molenaers G., Van Campenhout A., Fagard K. et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop* 2010;4(3):183–95.
20. Love S.C., Novak I., Kentish M. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neur* 2010;17 (Suppl. 2):9–37.
21. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(4):214–23.
22. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И. и др. Электромиографические исследования для выработки оптимальной тактики инъекций препарата ботулинического токсина типа А у детей со спастическими формами церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2013;5(2):53–60.
23. Gage J.R., Stout J.L. Gait analysis: kinematics, kinetics, electromyography, oxygen consumption and pedobarography. In: *The identification and treatment of gait problems in cerebral palsy* (Eds. Gage J.R., Schwartz M.H., Koop S.E., Novacheck T.F.). London: Mac Keith Press, 2009. P. 260–284.
24. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K. et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70(19):1691–8.
25. Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M. et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of

- the Child Neurology Society. *Neurology* 2010;74(4):336–43.
26. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P. et al. Double-blind study of botulinum toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture* 1999;10:1–9.
27. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B.P. et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop* 2000;20(1):108–15.
28. Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M. et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001;8 (Suppl 5):50–8.
29. Molenaers G., Desloovere K., Fabry G., De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(1):161–70.
30. Pascual-Pascual S.I., Pascual-Castroviejo I., Ruiz P.J. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(7):554–63.
31. Sătîlă H., Huhtala H. Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med/ Rehabil* 2010;89(11):865–72.
32. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B. et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993;13(4):489–95.
33. Graham H.K., Aoki K.R., Autti-Ramo I. et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:67–79.
34. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(5–6):215–25.
35. Placzek R., Siebold D., Funk J.F. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Toxins* 2010;2:2258–71.
36. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(5):386–96.
37. Lee L.R., Chuang Y.C., Yang B.J. et al. Botulinum toxin for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: A single-blind trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:766–73.
38. Fehlings D., Novak I., Berweck S. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17 (Suppl. 2):38–56.
39. Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Лузинович В.М., Дутикова Е.М. Ботокс в комплексном лечении детского церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2000;100(12):60–63.
40. Куренков А.Л., Дутикова Е.М., Никитин С.С., Артеменко А.Р. Коррекция препаратом ботулинического токсина типа А (диспорт) деформаций стоп у детей со спастическими формами детского церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2010;110:6:37–43.
41. Полонская Н.М. Современные подходы, методы и роль ботулинотерапии в комплексной реабилитации больных с детским церебральным параличом. *Детская и подростковая реабилитация* 2012; Т.1:32–6.
42. Дутикова Е.М., Кенис В.М., Куренков А.Л. Применение препарата Диспорт (ботулинический токсин типа А) для коррекции динамического эквинуса у детей с ДЦП. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/173 от 17 мая 2010 г. М., 2010. 23 с.
43. Сальков В.Н. Применение ботулотоксина А при спастических формах детского церебрального паралича у детей: дис. ... канд.мед.наук. М., 2005.
44. Змановская В.А. Клинические варианты спастических форм детского церебрального паралича и оценка эффективности ботулинотерапии: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2011. 156 с.

ЕСЛИ ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПУНКТ В ЕЁ ПЛАНАХ, ТО... ПОМОГИТЕ ИХ ПОМЕНЯТЬ



Краткая Инструкция

Наименование препарата: Ботокс®. МНН: Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. **Производитель:** Аллерган Фармасьютиклз Айэрлэнд, Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Мейо, Ирландия.

Форма выпуска: по 100 ЕД во флаконе. **Срок годности:** 2 года. Фармакологическая группа: периферический миорелаксант. **Показания к применению:** блефароспазм, гемифациальный спазм, цервикальная дистония (спастическая кривошея), фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт, страбизм (косоглазие), недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцеребрального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза, облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости, фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении, коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых. **Противопоказания:** Общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата; воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций); острая фаза инфекционных заболеваний; беременность и лактация; Блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица: выраженный гравитационный птоз тканей лица; выраженные «грыжи» в области верхних и нижних век; Коррекция морщин верхней трети лица: миастения gravis или синдром Ламберта-Итона. **Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора:** инфекция мочевыводящих путей на момент лечения; острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации; отказ/не способность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения. **Побочное действие:** Для описания частоты встречаемости нежелательных реакций приняты следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$). **Частота нежелательных реакций при хронической мигрени:** Нарушения со стороны нервной системы: Часто: Головная боль, мигрень, парез мимических мышц. Нарушения со стороны органа зрения: Часто: Блефароптоз. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Часто: Зуд, сыпь. Нечасто: Болезненность кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Часто: Боль в шее, миалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость. Нечасто: Боль в челюсти. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** Часто: Боль в месте инъекции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** Нечасто: Дисфагия. Частота возникновения нежелательных явлений для всех показаний к применению указана в инструкции. **Единицы действия ботулинического токсина типа А в различных препаратах не взаимозаменяемы.**

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.



Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Россия по телефонам: +7(495) 778-98-25, 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), факс: +7(495) 778-98-26 или по электронной почте: MW-medinfo@Allergan.com

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Россия, 109004, Москва, ул. Сталинского, 21, стр. 2
Тел.: +7 (495) 974-0353, факс: +7 (495) 974-0354



Болезнь Помпе, инфантильная форма (первый случай диагностики в Воронеже)

В.П. Федотов¹, И.С. Клейменова², Т.В. Федотова¹, Д.С. Степанов¹, Е.А. Проскурина³, Е.Ю. Захарова³

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

² БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»;

³ Лаборатория наследственных болезней обмена ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», Москва

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, — редкое аутосомно-рецессивное лизосомное заболевание накопления гликогена в миокарде, скелетных мышцах, печени. БП, являясь орфанным заболеванием с очень низкой частотой распространенности, в то же время отличается выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняют ее раннюю диагностику. Эффективность же патогенетического лечения тесно связана со временем постановки диагноза, что особенно актуально для инфантильной формы БП. Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой БП. Клиническими критериями диагностики явились: неонатальная форма быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии, макroglossия, синдром «вялого ребенка». При энзимодиагностике в пятнах высушенной крови выявлена низкая активность фермента альфа-глюкозидазы. Методом прямого секвенирования гена GAA у родителей ребенка обнаружены мутации: у отца c.1799 G>A (p.Arg600His) и у матери c.1951_1952 delGGinsT в гетерозиготном состоянии, что делает возможной раннюю, в сроке 9–11 нед беременности пренатальную диагностику.

Ключевые слова: болезнь Помпе, инфантильная форма, гликогеноз II типа, α -глюкозидаза, энзимодиагностика, мутации гена GAA, гипертрофическая кардиомиопатия, макroglossия

Infantile-onset Pompe disease (the first case diagnosed in Voronezh)

V.P. Fedotov¹, I.S. Kleimenova², T.V. Fedotova¹, D.S. Stepanov¹, E.A. Proskurina³, E.Yu. Zakharova³

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

²Voronezh Regional Clinical Hospital One;

³Laboratory of Inherited Metabolic Diseases, Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pompe disease (PD), or glycogen storage disease type II, is a rare autosomal recessive lysosomal disease caused by glycogen storage in the myocardium, skeletal muscles, and liver. PD, as an orphan disease with a very low prevalence rate, shows a marked clinical polymorphism, making its early diagnosis difficult. Yet, the efficiency of pathogenetic treatment for the disease is closely related to the time of its diagnosis, what is particularly relevant for infantile-onset PD. We present our clinical case of a sick baby with this condition diagnosed during life. The clinical diagnostic criteria were the neonatal form of rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy, macroglossia, floppy baby syndrome. Enzymatic diagnosis in the dried blood spots revealed the low activity of the enzyme α -glucosidase. Direct GAA gene sequencing identified heterozygous mutations in the infant's parents: c.1799 G>A (p.Arg600His) in his father and c.1951_1952 delGGinsT in his mother, which allows its early prenatal diagnosis at 9–11 weeks of gestation.

Key words: Pompe disease, glycogen storage disease type II, infantile form, α -glucosidase, enzymatic diagnosis, GAA gene mutation, hypertrophic cardiomyopathy, macroglossia

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа (OMIM 232300), — редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма гликогена с аутосомно-рецессивным типом наследования. Впервые БП была описана еще в 1932 г. датским патологоанатомом Йоханом Помпе у ребенка с признаками тяжелой кардиомегалии. По тяжести и срокам манифестации клинических признаков БП различают младенческую (инфантильную, или классическую) и позднюю (юношескую и взрослую) формы заболевания. Инфантильная форма БП характеризуется ранним дебютом на первых месяцах жизни младенца, неуклонно нарастающей гепато- и кардиомегалией,

приводящей к тяжелой сердечно-сосудистой и легочной недостаточности и летальному исходу на первом году жизни при отсутствии патогенетической терапии.

Поздняя форма БП была описана в 1962 г. с дебютом в разные возрастные периоды и с относительно медленным течением. Эта форма заболевания характеризуется в первую очередь мышечной слабостью, поражением скелетной и дыхательной мускулатуры, развитием проксимальных парезов конечностей, дыхательной недостаточностью, но, как правило, без развития кардиомиопатии [1]. Общая заболеваемость всеми формами БП оценивается как 1:40 000 с большими колебаниями в разных этнических группах [2].

В отечественной литературе имеются немногочисленные научные обзоры, посвященные БП [3–6] и единичные клинические наблюдения ее инфантильной формы [7].

БП является лизосомной болезнью накопления, при которой дефицит кислой α -глюкозидазы приводит к внутрилизосомному накоплению гликогена и наконец к разрушению мышечной ткани. Полный дефицит α -глюкозидазы вызывает прогрессирующее нарастание сердечной недостаточности, поражение скелетных мышц и соответствует инфантильной форме БП. Частичный дефицит приводит к более мягким проявлениям фенотипа заболевания, характерным для поздней формы БП. Тяжесть заболевания обычно обратно коррелирует с остаточной активностью кислой α -глюкозидазы.

Взросший в последнее время интерес практикующих врачей (педиатров, неврологов, кардиопедиатров) к БП связан с появлением ферментзаместительной терапии (ФЗТ) и доступностью методов лабораторной диагностики, позволяющих прижизненно верифицировать заболевание. Однако воспользоваться этими достижениями медицинской науки в отношении БП возможно лишь при своевременной клинической диагностике. БП, являясь орфанным заболеванием с очень низкой частотой распространенности, в то же время отличается выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняет ее раннюю диагностику. Эффективность же патогенетического лечения, разработанного для БП, тесно связана со временем постановки диагноза [1, 8].

Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой БП.

А. Ф-ва, 13.09.2012 г. рожд., была направлена в медико-генетическую консультацию (МГК) г. Воронежа из Областной детской клинической больницы №1 (ОДКБ №1) в возрасте 3,5 мес для исключения наследственных болезней обмена с жалобами на мышечную слабость, небольшую одышку в покое и с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности с гестозом, от 2-х родов путем кесарева сечения, с массой 4000 г., длиной тела — 55 см. Ребенок в возрасте 7 сут был переведен из Областного перинатального центра в отделение патологии новорожденных ОДКБ №1 в связи с признаками кардиомегалии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), установленной после родов. Результаты доплеровской ЭхоКГ: признаки гипертрофии миокарда левого и правого желудочка без обструкции кровотока. Открытое овальное окно (ООО) с минимальным сбросом. Дилатация правых полостей сердца, регургитация I степени. Клинический диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия. Персистирующий фетальный кровоток и ООО, недостаточность кровотока. Церебральная ишемия II степени. Синдром угнетения центральной

нервной системы (ЦНС). Пневмопатия. Состояние ребенка при выписке стабильное, средней степени тяжести, в весе прибавляет, активна, недостаточность кровообращения не нарастает. Масса тела при выписке в возрасте 1,5 мес — 4559 г, окружность головы — 36 см. В последующем у ребенка стали нарастать мышечная слабость, одышка, утомляемость. Повторно госпитализирована в ОДКБ №1, где была обследована и проконсультирована кардиологом, инфекционистом, неврологом для исключения внутриутробной инфекции, миокардита, врожденного гипотиреоза.

Родители ребенка из Воронежской области, славянской национальности, не состоящие в кровнородственном браке. Мать 26 лет, здорова, отец 35 лет, здоров, служил в армии. От 1-го брака у матери имеется дочь 3 лет, здорова.

При осмотре ребенка в возрасте 3,5 мес: масса тела — 6100 г, длина тела — 61 см, окружность груди — 38 см. правильного телосложения, череп — долихоцефальной формы, 2-сторонний эпикант, макроглоссия (рис. 1.) В покое отмечается одышка, цианоз носогубного треугольника. Кожные покровы бледные, чистые, влажные. Отеков на ножках не определяется. Пальпаторно печень выступает из-под края правого подреберья на 2 см. Частота сердечных сокращений — 134 в мин, частота дыхательных движений — 48 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, короткий систолический шум по левому краю грудины.

Неврологический статус: Черепно-мозговые нервы без особенностей. Мышечная гипотония, диффузная. Голову удерживает плохо. Самостоятельно не переворачивается на живот. Ножки подтягивает к животу слабо, поднимает ручки вверх вяло. Опора на ножки слабая. Сухожильные рефлексы с рук и ног равномерно низкие.

Рентгенография органов грудной клетки: рентгенологические признаки кардиомегалии (рис. 2).

ЭКГ от 25.12.2012 г. — ритм синусовый. Электрическая ось сердца отклонена влево под углом 25°. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Выраженное нарушение периода реполяризации миокарда.



Рис. 1. Общий вид ребенка с инфантильной формой БП в возрасте 3,5 мес. Отмечается макроглоссия, мышечная гипотония, увеличение живота, одышка

Данные ЭхоКГ от 26.12.2012 г.: гипертрофия миокарда левого и правого желудочков без обструкции выходного отверстия ЛЖ. Дилатация полости ЛЖ, недостаточность митрального клапана (МК) III ст., трикуспидальный клапан I ст. Заключение кардиолога: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма.

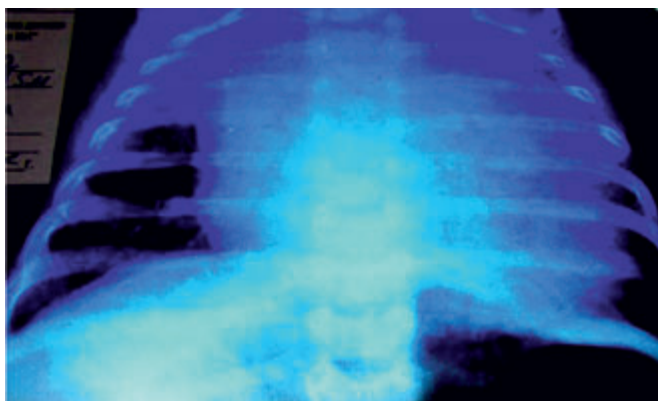


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в возрасте 3 мес. Значительное увеличение сердечной тени (кардиомегалия)

Биохимические анализы крови в пределах нормы, кроме выраженной гиперферментемии (см. табл. 1).

На основании клинических признаков (макроглоссия, гепатомегалия), биохимических (высокий уровень креатинкиназы — до 936 ЕД/л (норма до 190), ЛДГ — 1250 ЕД/л) и инструментальных данных (ЭхоКГ: дилатация желудочков с гипертрофией миокарда) был предположен диагноз: инфантильная форма БП. Рекомендовано: энзи-

Таблица 1. Показатели активности ферментов сыворотки крови у ребенка Ф-ва в динамике

Фермент сыворотки крови	В возрасте 2 нед	В возрасте 3,5 мес	Референсные значения
Креатинфосфокиназа, Е/л	920	1136	40–245
Лактатдегидрогеназа, Е/л	634	1256	200–400
АсАт, Е/л	58	305	до 41
АлАт, Е/л	38	106	до 37

модиагностика активности альфа-глюкозидазы и ДНК-анализ гена GAA.

В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН (Москва) проведена энзимодиагностика: выявлена низкая активность фермента α -глюкозидазы в клетках высушенной крови — 0,58 мкМ/л/ч (при норме 1–25 мкМ/л/ч). Таким образом, активность α -глюкозидазы составила 3,4 % от нормы. Для верификации диагноза было рекомендовано проведение ДНК-диагностики мутаций в гене GAA.

У отца ребенка методом прямого секвенирования гена GAA обнаружена мутация с.1799 G>A (p.Arg600His), описанная в базе по мутациям HGMD (CM990614), у матери неопределенная мутация с.1951_1952 delGGinsT в геме-

розиготном состоянии. Таким образом, больной ребенок является компаунд-гетерозиготой, что молекулярно-генетическим методом подтверждает диагноз гликогенноза II типа (БП).

В возрасте 4,5 мес у ребенка на фоне ОРВИ с высокой температурой развилась бронхопневмония. Ребенок был госпитализирован в ЦРБ, где проводилась антибиотикотерапия (получала цефотаксим внутримышечно 300 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 5 дней), симптоматическая терапия для поддержания сердечной деятельности. Однако, несмотря на принятые меры, ребенок умер в возрасте 5 мес 7 дней от сердечно-легочной недостаточности на фоне полиорганных дистрофических изменений.

Проведенное патологоанатомическое исследование продемонстрировало характерные для гликогенноза II типа (инфантильной формы БП) изменения.

Наружное исследование: правильного телосложения, пониженного питания. Антропометрические данные: масса тела 5534 г, длина тела 65 см, окружность головы 42 см. Язык резко увеличен в размере (макроглоссия).

Внутреннее исследование: сердце правостороннее, расположено слева, размерами 7,5 × 7,5 × 5, 2 × 5 см. Толщина мышцы левого желудочка 1,7 см, правого 0,5 см. Масса вскрытого сердца 176 г (при норме 35 г). Расположение магистральных сосудов правильное. Овальное окно в межпредсердной перегородке закрыто, на его месте располагается овальная ямка, размерами 0,4 × 0,3 см. Дефектов в межжелудочковой и межпредсердной перегородках не обнаружено. Мышца сердца наощупь плотная, на разрезах светло-красная, однородная. Клапаны сердца и крупных сосудов тонкие, прозрачные, эластичные. Правый желудочек расширен. Ширина аорты над уровнем клапанов 2,7 см, легочного ствола 2,8 см. Артериальный проток закрыт.

Печень размерами 15,2 × 9,5 × 10 × 7,5 см, масса 348 г (при норме 227 г). Капсула ее сероватая, поверхность гладкая, передний край заострен, ткань наощупь плотная, на разрезах темно-коричневая с участками желтого цвета, рисунок долек хорошо различим.

Легкие занимают весь объем плевральных полостей. Почки размерами: правая — 6,7 × 2,2 × 1,7 см, левая — 6,2 × 2,5 × 2 см, весом соответственно 24 г и 26 г.

Гистологическое исследование. Сердце — строма умеренно отечна с полнокровными сосудами. Во всех полях зрения кардиомиоциты светлые, лишены поперечной исчерченности, резко контурированы (рис. 3).

Печень: нарушение балочного строения из-за неравномерного полнокровия капиллярной сети и выраженного отека пространства Диссе. Цитоплазма гепатоцитов светлая, с признаками баллонной дистрофии, часть гепатоцитов, расположенных в области перипортальных трактов, с крупнокапельной вакуолизацией цитоплазмы (рис. 4).

Легкие в состоянии дистелектаза — большая часть альвеол эмфизематозно расширена, часть спавшиеся.

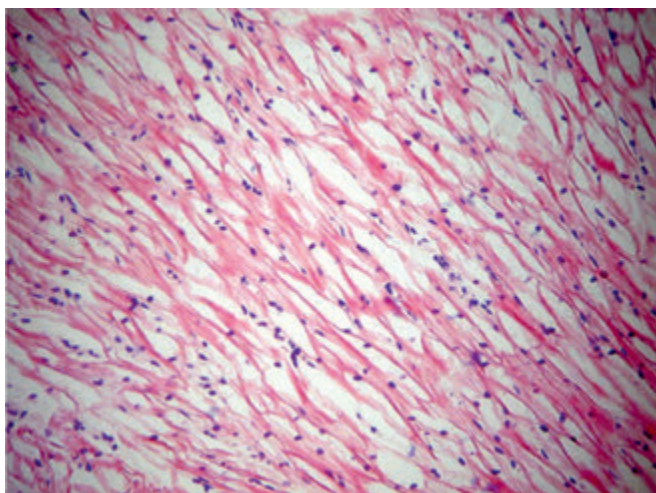


Рис. 3. Гистологический препарат миокарда, окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$). Кардиомиоциты резко контурируются со светлой цитоплазмой, похожие на «растительные» клетки.

Выраженное полнокровие капилляров. Встречаются участки с выходом эритроцитов в полость альвеол. Альвеолярные перегородки утолщены за счет полнокровия, отека, пролиферации макрофагов и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрации. Соединительная ткань вокруг крупных сосудов с выраженным отеком.

Головной и спинной мозг: картина периваскулярного

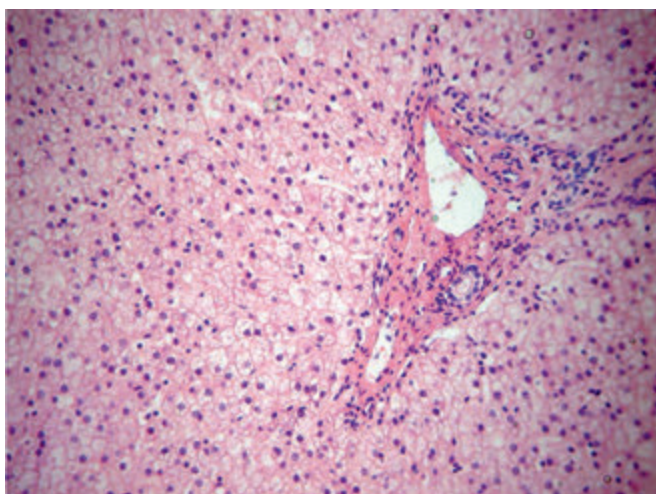


Рис. 4. Гистологический препарат печени, окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$). Светлые «вздутые» гепатоциты с признаками баллонной дистрофии

и перицеллюлярного отека, местами до спонгиоза. Нейроны коры и подкорковых структур с признаками дистрофических изменений и с эозинофильными включениями, расположенными по периферии цитоплазмы. Малое количество тигрового вещества. Рассеянная лимфоцитарная и скудная макрофагальная инфильтрация в поверхностных участках коры.

Клинико-анатомический эпикриз. При патологоанатомическом исследовании трупа ребенка были выявлены признаки БП (гликогеноз II типа): кардиомегалия, дила-

тация правого желудочка, выраженные нарушения структуры кардиомиоцитов, гепатомегалия, выраженные нарушения структуры гепатоцитов, большое количество оксифильных гранул в клетках передних рогов спинного мозга, подкорковых структурах головного мозга и ядрах продолговатого мозга и двусторонней полисегментарной серозно-гнойной пневмонии. Комбинация выявленных патологических процессов осложнилась серозным миокардитом, серозным гепатитом, что, в свою очередь, привело к развитию полиорганной недостаточности и отеку головного мозга, которые явились непосредственной причиной смерти.

Обсуждение

Характерным для инфантильной формы БП явилось раннее, уже в неонатальном периоде, проявление кардиомегалии в сочетании с выраженной гиперферментемией в сыворотке крови (5-кратное превышение уровня креатинфосфокиназы и 3-кратное превышение лактатдегидрогеназы), что позволяло при первичном обследовании заподозрить БП. Наличие диффузной мышечной гипотонии, задержки моторного развития, а также макрoглоссии при исключении лабораторными методами врожденного гипотиреоза позволяло предполагать у больного ребенка одно из наследственных метаболических заболеваний. Конечно, отсутствие семейного анамнеза (наличия в семье у молодых здоровых родителей других больных детей с аналогичными признаками) затрудняет выбор врачами такого диагностического предположения. Однако для метаболических заболеваний, большинство из которых имеют аутосомно-рецессивный характер наследования, такая ситуация типична при малолетности современных семей. Развитие в последующем (на 2–3-м месяце жизни) у больной девочки рентгенологических и ЭхоКГ-признаков гипертрофической кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью сделало клиническую диагностику очевидной в пользу БП. В МГК было рекомендовано проведение энзимодиагностики БП. Используя технологию определения активности α -глюкозидазы в лимфоцитах из сухого пятна в лаборатории НБО МГНЦ РАМН, на 4-м месяце жизни больного ребенка установлена низкая активность GAA (3,4 % от нормы), характерная для инфантильной формы БП.

В связи с высоким генетическим риском повторного рождения больного ребенка в семье (25 %) в лаборатории НБО МГНЦ РАМН была выполнена ДНК-диагностика с целью последующей дородовой диагностики БП. Методом прямого секвенирования гена G4A у родителей ребенка обнаружены мутации: у отца с.1799 G>A (p.Arg600His) и с.1951_1952 delGG insT у матери в гетерозиготном состоянии, что делает возможной раннюю, в сроке 9–11 нед беременности пренатальную диагностику.

ФЗТ ребенку не проводилась, так как вскоре после завершения верификации диагноза в возрасте

5 мес ребенок умер от бронхопневмонии на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности. Изучение 20 собственных и 133 случаев инфантильной формы БП по данным литературы голландскими исследователями [9] показывает, что БП распространена повсеместно и клиническая картина и течение заболевания имеют большое сходство в различных популяциях. Симптомы БП начинаются вскоре после рождения (средний возраст 1,6 мес), возраст на момент госпитализации (2,8–4,0 мес), диагностика (в 4,5–5,3 мес), смерть без ФЗТ наступает в 6,0–7,7 мес.

Проведенные клинические испытания с заместительной терапией α -глюкозидазой у больных с инфантильной формой БП показали существенный регресс клинических проявлений, прежде всего уменьшение толщины стенки миокарда при гипертрофической кардиомиопатии, увеличение продолжительности и качества жизни [10, 11]. Решением проблемы ранней диагностики стало бы проведение неонатального

скрининга БП, пилотное исследование проведено китайскими учеными в популяции с относительно высокой частотой БП [2, 12]. У 6 новорожденных из 206 088, обследованных по скринингу (Тайвань), они диагностировали инфантильную форму БП в возрасте 12–26 дней жизни. Был получен положительный результат при назначении ФЗТ α -глюкозидазой (в течение 14–32 мес) в форме регресса симптомов гипертрофической кардиомиопатии и статистически достоверного увеличения выживания этих пациентов по сравнению с больными с диагностированным по клиническим признакам заболеванием.

Заключение

Прогноз младенческой формы БП неблагоприятный. Тем не менее с учетом появления ФЗТ данного заболевания сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. Нервно-мышечные болезни 2012;3:20–32.
2. Chien Y.H., Lee C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics 2009;124:e1116–e1125.
3. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтишев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971; с.109–114.
4. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. М.: Медицина, 1979; с.97–116.
5. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005. 364 с.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера, 2011. 352 с.
7. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Инфантильная форма болезни Помпе: клиника, диагностика, лечение. Нервно-мышечные болезни 2012;4:66–73.
8. Rossi M., Parenti G., Della Gasa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human α -glucosidase derived from Chinese Hamster Ovary cells. J Child Neurol 2007;22:565–73.
9. van den Hout H.M., Hop W, van Digge-len O.P., et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003;112:332–40.
10. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D, Berger K. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8(5):267–88.
11. Taglia A., Picillo E., D'Ambrosio P. et al. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human α -Glucosidase From Milk. Acta Myol 2011;30(3):79–81.
12. Zhang H., Kallwass H., Young S. et al. A comparison of methods for lysosomal acid α -glucosidase activity determination from dried blood spots for diagnosis of Pompe disease. Genet Med 2006;8:302–6.

Отчет о проведении 5-й международной конференции по неинвазивной стимуляции мозга

19–21 марта 2013 г.

В марте 2013 г. в старинном немецком городе Лейпциг прошла 5-я международная конференция по неинвазивной стимуляции мозга. Лейпцигский университет стал местом проведения конференции не случайно. В 1882 г. в Университете было издано одно из первых руководств по неинвазивной стимуляции мозга с авторством Wilhelm Erb.

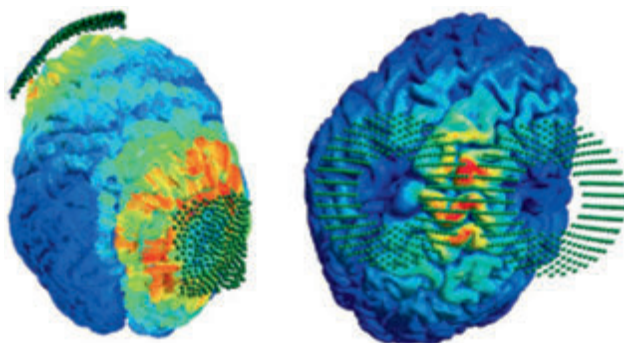
Сопредседателями конференции выступили заведующий отделением клинической нейрофизиологии, экс-президент Международной федерации клинических нейрофизиологов (IFCN) проф. Университета Геттингена Walter Paulus и проф. Университета Лейпцига Joseph Classen.

Конференция проводилась в течение 3 дней и охватывала практически все разделы стимуляции мозга. В основном рассматривались транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и электрическая стимуляция мозга постоянным током.

В первый день конференции состоялся «круглый стол» по вопросам организации мультицентровых исследований в области неинвазивной стимуляции мозга. На заседании присутствовали как врачи-исследователи, так и представители фирм-производителей медицинской техники. Выступая с докладом, P. Ravazzani предложил инициировать 2 крупных европейских клинических исследования по применению ТМС при депрессии и последствиях нарушения мозгового кровообращения (НМК). Как результат этих исследований планируется внести данный метод в европейские клинические рекомендации. Начато составление списка лабораторий, заинтересованных в участии в подобном исследовании и поиск источников финансирования.

В продолжение «круглого стола» состоялась секция, посвященная правилам организации клинических исследований, связанных с применением методов неинвазивной стимуляции мозга.

Второй день конференции был наиболее насыщенным. На утренних секциях обсуждались физиологические основы действия ТМС и электрической стимуляции на центральную нервную систему. Прозвучали сообщения об изучении феномена внутрикорового ингибирования и механизмов его образования, роли



глиальных клеток в клиническом эффекте стимуляции мозга, о влиянии стимуляции на процессы обучения. Переходя от физиологических исследований к клинике, N. Ward в своем докладе «Plasticity in stroke patients – why brain stimulation may (not) work» поднял вопрос о возможных причинах неэффективности

неинвазивной стимуляции при реабилитации пациентов с последствиями НМК (Ward N.S. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. J Physiol 2011;589:5625–32).

Клиническое применение методов неинвазивной стимуляции мозга началось с освещения новых технологий и мишеней для стимуляции: quadripulse- и octopulse-стимуляция, применение статического магнитного поля, совмещения ТМС с функциональной магнитно-резонансной томографией и электроэнцефалографией (ЭЭГ), стимуляция спинного мозга, совмещение стимуляции мозга и воображения движения как метода активации нейропластических процессов.

Ведущие специалисты рассказали о новых исследованиях применения неинвазивной стимуляции при болезни Паркинсона и инсульте. В продолжение обсуждения прогноза восстановления после НМК Cathy



Открытие конференции. Выступление сопредседателя конференции, проф. Joseph Classen



Церковь св. Фомы

Stinear предложила протокол для прогнозирования исхода инсульта, основанный на совмещении ТМС и магнитно-резонансной трактографии. Подробнее с этим протоколом можно ознакомиться в соответствующей публикации (Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *The Lancet Neurology* 2010;9:1228–32).

Отдельные секции были посвящены применению методов стимуляции при психиатрической патологии (депрессия, тревожные расстройства, шизофрения), использованию стимуляции в когнитивных исследованиях, применению ТМС в терапии болевых синдромов.

Особое внимание на конференции было уделено молекулярным и генетическим механизмам влияния неинвазивной стимуляции на механизмы нейропластичности. Обсуждалось влияние стимуляции на уровень кортизола, мозгового нейротрофического фактора, а также на морфологию нейронов. Так, в своем докладе U. Ziemann по-

казал, что высокочастотная стимуляция (10 Гц), направленная на зрелые CA1 клетки гиппокампа, вызывает ремоделирование шипиков дендритов. Выявлено, что эффекты магнитной стимуляции связаны с влиянием на NMDA- и AMPA-рецепторы. Подробнее с работой можно познакомиться в публикации коллектива (Vlachos A., Müller-Dahlhaus F., Roskopp J. et al. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2012;32(48):17514–23).

В заключительной секции ее председатель А. Quartarone подчеркнула необходимость продолжения изучения молекулярных и генетических механизмов влияния неинвазивной стимуляции на мозг, для понимания ее терапевтических эффектов.

Параллельно пленарным и секционным заседаниям проходила обширная стендовая сессия, на которой коллектив из ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН представил предварительные данные о проводимом рандомизированном слепом плацебоконтролируемом исследовании по применению навигационной ТМС в реабилитации пациентов после НМК (Piradov M.A., Chernikova L.A., Tanashian M.M. et al. Navigation repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (randomized blind sham-controlled study). Preliminary results: safety and tolerability).

Одно из важных впечатлений от конференции связано с активным использованием зарубежными исследователями современных методов постобработки нейрофизиологических данных, таких программ, как MatLab, EEGLab, SPM, Brainstorm и др. Применение данных методик позволяет значительно углубиться в изучение тонких механизмов формирования вызванных моторных ответов, вызванных потенциалов, паттернов ЭЭГ и увеличивает полезный выход из полученных нативных данных.

Параллельно конференции шла выставка современного оборудования. Были представлены современные навигационные системы для стимуляции, новые аппараты электрической стимуляции и другое нейрофизиологическое оборудование. Приятно отметить участие в данной выставке представителей России — фирму «Нейрософт», представляющих свои магнитные стимуляторы.

Программу конференции и ее материалы можно найти на сайте www.nbs-conference.de.

А.В. Червяков

Отчет о проведении конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике» памяти профессора Г.А. Щекутьева

Москва, 11–12 апреля 2013 г.

11–12 апреля 2013 г. на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко была проведена конференция «Нейрофизиологические исследования в клинике», посвященная памяти проф. Георгия Александровича Щекутьева, возглавлявшего на протяжении многих лет лабораторию клинической нейрофизиологии. С докладами выступили сотрудники ведущих российских и зарубежных неврологических и нейрохирургических центров.

Секция, посвященная новым диагностическим возможностям в неврологии, была организована при активном содействии Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ). Председателями выступили заведующий лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН проф. В.В. Гнездицкий и председатель ОНМБ проф. С.С. Никитин. Первый доклад был представлен менеджером компании Nihon Kohden д-ром Андреасом Пармой (Andreas Parma), который рассказал об основных вехах в истории развития компании, а также о новейших разработках. Последние дают возможность регистрации 256-канальной записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ), параллельной записи ЭЭГ и видеоизображения высокого разрешения, в том числе при свободном движении пациента, а также возможность интраоперационного мониторинга. Особое внимание было уделено разработке специального программного обеспечения, позволяющего формировать единую базу отчетов всех нейрофизиологических исследований учреждения с их последующей статистической обработкой.

Доклад к.м.н. Н.А. Супоневой (ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва) был посвящен возможностям применения электромиографических (ЭМГ) методов исследования у реанимационных больных, особенно у пациентов с синдромом Гийена–Барре (СГБ) и другими тяжелыми формами полинейропатии, а также с миастеническим кризом и полимиозитом. В выступлении было отмечено большое значение данных методов исследования также и у пациентов с вторичной патологией периферической нервной системы, в частности с полинейромиопатией критических состояний, токсическими, лекарственными и другими поражениями нервно-мышечной системы. В связи с этим подчеркнута важность оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии портативным нейрофизиологическим оборудованием и расширения показаний для его использования у данной категории пациентов. Также были освещены возможности ЭМГ-методик в анестезиологии, например для оценки функционального состояния нервно-мышечной передачи, что позволяет в течение операции контролиро-

вать глубину наркоза, выбирать оптимальное время для интубации и экстубации, титровать дозы для обеспечения оптимального нервно-мышечного блока.

В сообщении Д.А. Гришиной (ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН) были представлены результаты оригинального исследования по уточнению прогностических возможностей электронейромиографии при СГБ. Автор рассказала о показаниях к применению ЭМГ как для диагностики и уточнения формы данного заболевания, так и для прогнозирования дальнейшего течения и исхода СГБ уже на ранних стадиях болезни. Результаты исследования подтвердили значимость степени падения амплитуды дистального М-ответа *n. medianus* в отношении прогноза восстановления. Впервые отмечена высокая информативность исследования для этой цели других нервов: *n. ulnaris* и *n. tibialis*. Предлагаемые автором пороговые значения амплитуды М-ответа позволяют уже в первые 2 нед предположить возможные особенности течения СГБ, что, в свою очередь, способствует оптимизации диагностической и лечебной тактики, особенно в прогностически неблагоприятных случаях.

Следующий доклад, сделанный к.м.н. А.В. Червяковым (ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН), был посвящен результатам исследования картирования навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при болезни мотонейрона. Было показано, что введение методики навигационной ТМС позволяет во многом решить проблему точного сопоставления необходимых анатомических структур с точкой стимуляции путем использования в качестве ориентира при нанесении стимулов индивидуальной магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента. Анализ результатов показал, что у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) статистически значимо повышен порог вызванных моторных ответов (ВМО) при стимуляции обоих полушарий, причем характерная для здоровых людей межполушарная асимметрия значений порога ВМО у данных больных отсутствовала. Построенные в ходе исследования индивидуальные карты коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* у больных с БАС и пациентов группы контроля показали уменьшение площади карт

в первой группе, а также существенное изменение их формы. Особый интерес представляет «феномен разрежения» карт коркового представительства у больных с БАС, при котором карты распадаются на отдельные «функционирующие зоны» (вероятно, соответствующие сохранившемуся пулу мотонейронов), между которыми располагаются «пустоты» — участки, стимуляция которых не приводит к возникновению ВМО. Использование методики было проиллюстрировано видеозаписью применения навигационной ТМС у пациентки с БАС.

Сообщение А.А. Маслака (ФГБЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД России», Москва) было посвящено актуальным вопросам диагностики синдрома карпального канала (СКК). Особое внимание было уделено сопоставлению диагностических возможностей методик ультразвукового исследования (УЗИ) и ЭМГ. Собственные данные автора подтверждают более высокую значимость ЭМГ по сравнению с УЗИ при первичной диагностике данного заболевания. Как показали результаты, методика позволяет выявить ранние патофизиологические нарушения проведения по сенсорным волокнам срединного нерва, которые первыми вовлекаются в патологический процесс. Тем не менее активно обсуждаемый в настоящее время в литературе вопрос о целесообразности комбинированного применения УЗИ и ЭМГ, по мнению автора, требует дальнейшего анализа и изучения и метод пока не может быть рекомендован в качестве обязательного протокола диагностики СКК. Неоднозначность данного вопроса была подтверждена последующим после доклада выступлением О.В. Гильва-

новой (Московский миастенический центр), которая указала на незаменимость УЗИ при подозрении на структурные изменения карпального канала.

В завершении работы секции вниманию слушателей были представлены доклад В.И. Усачева (ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург), посвященный новым нистагмологическим возможностям диагностики дисфункции глазодвигательной системы в отоневрологии и нейрореабилитации, а также доклад А.В. Алесенко (Институт биохимической физики РАН, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва) о влиянии ингибитора холинэстеразы ривастигмина на липидный спектр плазмы крови в ходе лечения болезни Альцгеймера. Автор указывает на возможную ценность исследования липидного спектра методом масс-спектрометрии для оценки эффективности лечения указанным препаратом. В докладе акцентируется внимание на перспективности метода ввиду возможности его внедрения в клиническую практику для мониторинга эффективности лечения любых нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с нарушением липидного обмена, а также для отбора наиболее эффективных нейропротекторов нового поколения, корректирующих липидный метаболизм.

Активное обсуждение участниками секции обозначенных проблем позволяет говорить об актуальности направления и важности проведения в дальнейшем конференций по данной тематике, которые позволят объединить врачебный опыт для совершенствования диагностических и лечебных алгоритмов.

М.А. Гинзберг

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов*

Часть III: М – Р

M response = М-ответ. См. более предпочтительный термин *M wave* (М-волна).

M wave = М-волна – суммарный потенциал действия мышцы, регистрируемый с мышцы при стимуляции иннервирующего ее нерва одиночным стимулом. Обычно М-волна, вызываемая супрамаксимальной стимуляцией, используется для исследования проводимости по моторным нервам. Регистрирующие электроды располагаются на мышце таким образом, чтобы начальное отклонение суммарного вызванного потенциала от нулевой линии было негативным; измеряются: *латентность* (время до начала первой негативной фазы), *амплитуда* (от нулевой линии до пика первой негативной фазы) и *длительность* (первой негативной фазы), если не оговорены другие условия измерения. В норме М-волна обычно является бифазной и отличается стабильностью в ответ на редкую стимуляцию (1–5 Гц). См. *repetitive nerve stimulation* (ритмическая стимуляция нерва).

Macro motor unit action potential = макропотенциал (действия) двигательной единицы (ДЕ) – усредненная электрическая активность той части анатомической ДЕ, которая находится в зоне отведения макро-электромиографического (ЭМГ) электрода. Потенциал характеризуется постоянством появления, когда малая регистрирующая поверхность макро-ЭМГ-электрода ориентирована таким образом, что позволяет регистрировать потенциалы от одного мышечного волокна. Количественно определяются следующие параметры: 1) максимальная межпиковая амплитуда, 2) площадь, находящаяся под волной, 3) число фаз.

Macro MUP, macro MUAP = макро-ПДЕ, макро-ПД-ДЕ – аббревиатуры для обозначения макропотенциала двигательной единицы (ДЕ), макропотенциала действия ДЕ.

Macroelectromyography (macro-EMG) = макроэлектромиография (макро-ЭМГ) – общий термин, относящийся к способу и условиям, связанным с регистрацией активности всех потенциалов действия мышечных волокон, возникающих в одной двигательной единице.

Macro-EMG = макро-ЭМГ – аббревиатура для обозначения макроэлектромиографии.

Macro-EMG needle electrode = макро-ЭМГ-иглочатый электрод – разновидность электрода одиночного мышечного волокна с отводящей поверхностью канюли электрода длиной в 15 мм от кончика иглы и дополнительной малой отводящей поверхностью (25 мкм в ди-

аметре) на расстоянии 7,5 мм от кончика иглы для триггерного запуска регистрации.

Malignant fasciculation = злокачественная фасцикуляция. Термин, вышедший из употребления, ранее обычно использовавшийся при прогрессирующем течении болезни мотонейрона для описания высокоамплитудных, полифазных потенциалов фасцикуляций, имеющих редкую частоту появления. См. *fasciculation potential* (потенциал фасцикуляции).

Maximal stimulus = максимальный стимул. См. *stimulus* (стимул).

Maximal conduction velocity = максимальная скорость проведения. См. *conduction velocity* (скорость проведения).

MCD – аббревиатура для обозначения среднего значения разницы межпотенциального интервала (СЗМИ) между последовательными разрядами двух мышечных волокон. См. *jitter* (джиттер).

Mean consecutive difference – среднее значение разницы межпотенциального интервала последовательных разрядов двух мышечных волокон. См. *MCD, jitter* (джиттер).

Mean sorted difference (MSD) – средняя сортированная разница данных при разных патологических состояниях, интервал между анализируемыми потенциалами (межпотенциальный интервал) при проведении SFEMG, зависит от предшествующего межимпульсного интервала между разрядами, и в этом случае среднее значение разницы межпотенциального интервала (см. *MCD* – СЗМИ), дополнительно к джиттеру, будет иметь дополнительную вариабельность, связанную с восстановительной функцией мембранного проведения. Для снижения влияния этого фактора измеряемый межпотенциальный интервал сортируется по возрастающей в соответствии с предшествующим межразрядным интервалом, и при этом для новой последовательности значений подсчитывается новый показатель СЗМИ, который называется *mean sorted-data difference* (сокращенно *mean sorted difference, MSD*). *MCD/MSD* являются индексами, используемыми при анализе результатов SFEMG. См. *MCD, jitter* (джиттер).

Membrane instability = нестабильность мембранного потенциала – тенденция клеточной мембраны к спонтанной деполяризации при внешнем механическом раздражении или после произвольной активации. Примером нестабильного мембранного потенциала является спонтанная активность мышечных волокон

в виде потенциалов фибрилляций, регистрируемых при игольчатой ЭМГ.

MEP — аббревиатура для обозначения потенциала двигательной единицы (ПДЕ).

MEPP — аббревиатура для обозначения миниатюрного потенциала концевой пластинки (МПКП).

Microneurography = **микронейрография** — метод регистрации активности периферических нервов человека с использованием интраневральных электродов.

Miniature end-plate potential (MEPP) = **миниатюрный потенциал концевой пластинки (МПКП)** — потенциал концевой пластинки мышечного волокна, возникающий при спонтанном выделении кванта ацетилхолина из пресинаптической терминали аксона. В норме в состоянии покоя в мышечном волокне микроэлектрод регистрирует небольшие кратковременные сдвиги мембранного потенциала с нерегулярными интервалами, напоминающие нормальный потенциал концевой пластинки, но их амплитуда во много раз меньше, поэтому они и получили название миниатюрных потенциалов концевой пластинки. МПКП являются монофазными, негативными, короткими по длительности (< 5 мс) потенциалами малой амплитуды (< 20 мкВ). При расположении обычного игольчатого ЭМГ-электрода в зоне концевой пластинки также можно зарегистрировать МПКП.

Minimum conduction velocity = **минимальная скорость проведения** — скорость проведения по медленно проводящим нервным волокнам. Для тестирования моторных и сенсорных нервных волокон используются специальные методики.

Mixed nerve = **смешанный нерв** — периферический нерв, состоящий из моторных и сенсорных аксонов.

MNCV — аббревиатура для обозначения моторной скорости проведения возбуждения (MCPB). См. *conduction velocity* (скорость проведения).

Mononeuritis multiplex = **множественный мононеврит** — состояние, характеризующееся одновременным или последовательным аксональным или демиелинизирующим поражением нескольких нервов в разных анатомических областях и поэтому отличающееся асимметричным паттерном поражения.

Mononeuropathy multiplex = **множественная мононейропатия** — состояние, характеризующееся аксональным или демиелинизирующим поражением одноименных нервов, например лучевого, локтевого, малоберцового или какого-либо из черепных нервов.

Monophasic action potential = **монофазный потенциал действия** — потенциал, волна которого располагается строго над изолинией или под ней.

Monophasic end-plate activity = **монофазная активность концевой пластинки**. См. *end-plate activity* (активность концевой пластинки).

Monopolar needle electrode = **монополярный игольчатый регистрирующий электрод** — жесткий проволочный электрод, обычно из нержавеющей стали, покры-

тый изолирующим материалом, обычно тефлоном, за исключением его кончика. Несмотря на определение *монополярный электрод*, для регистрации потенциала необходимо использование отдельного накожного или подкожного референтного электрода, т. е. потенциал измеряется между кончиком иглы (активный, или исследующий, электрод), погруженной в мышцу, и пластинчатым накожным электродом или неизолированным игольчатым подкожным электродом (референтный электрод). Монополярный электрод также может использоваться в качестве катода при исследовании скорости проведения по периферическим нервам вместе с другим электродом, выполняющим роль анода. По соглашению это условие регистрации относится к монополярной игольчатой регистрации, хотя разность потенциалов всегда регистрируется между двумя электродами.

Motor evoked potentials (MEP) = **вызванный моторный потенциал (ВМП)** — суммарный потенциал действия мышцы в ответ на транскраниальную магнитную или транскраниальную электрическую стимуляцию.

Motor latency = **моторная латентность** — интервал между началом стимула и началом полученного суммарного потенциала действия мышцы (М-волны). В зависимости от места предъявления стимула (расположения стимулирующего электрода) термин используется для определения проксимальной или дистальной моторной латентности.

Motor nerve = **моторный или двигательный нерв** — нерв, состоящий из волокон, иннервирующих экстрафузальные и интрафузальные мышечные волокна. Обычно эти нервы также содержат чувствительные волокна от мышц и других глубоких структур.

Motor nerve conduction velocity (MNCV) = **моторная скорость проведения** — скорость проведения потенциала действия по волокнам моторного нерва. См. *conduction velocity* (скорость проведения).

Motor neuron disease = **болезнь двигательного нейрона** — группа тяжелых неврологических заболеваний, в клинике которых на первый план выступает синдром поражения мотонейронов коры головного мозга, ствола и спинного мозга. Преимущественный уровень поражения определяет неврологические симптомы. Первичный боковой склероз диагностируется, когда дегенеративные изменения касаются преимущественно кортикоспинальных моторных волокон; при боковом амиотрофическом склерозе поражаются как верхние, так и сегментарные мотонейроны.

Motor point = **двигательная точка мышцы** — точка над мышцей, в которой при нанесении электрического стимула минимальной интенсивности и длительности вызывается максимальный ответ. Области двигательной точки анатомически соответствует зона распределения концевых пластинок терминальных ветвлений нерва.

Motor response = **моторный ответ**. 1. Суммарный потенциал действия мышцы (М-волна), регистрируе-

мый с мышцы при стимуляции иннервирующего ее нерва. 2. Мышечное подергивание или сокращение, вызываемое стимуляцией иннервирующего мышцу нерва. 3. Мышечное сокращение, регистрируемое при рефлексе мышцы на растяжение.

Motor unit action potential (MUAP) = потенциал действия двигательной единицы (ПДДЕ) — потенциал действия, отражающий электрическую активность одной двигательной единицы, мышечные волокна которой находятся в зоне отведения игольчатого электрода. При произвольном сокращении мышцы ПДДЕ характеризуется постоянством формы и связью с силой развиваемого усилия. При игольчатой ЭМГ при многократном перемещении электрода внутри мышцы регистрируются ПДДЕ разных двигательных единиц с количественным определением следующих параметров.

1. Конфигурация:

- амплитуда, от пика до пика (мкВ или мВ);
- длительность, общая (мс);
- число фаз (монофазный, двухфазный, трехфазный, четырехфазный, многофазный потенциал);
- полярность каждой фазы (негативная, позитивная);
- число турнов;
- вариация формы (джигл), если имеется, при регистрации последовательных ПДДЕ;
- наличие сателлитных (сцепленных или связанных) потенциалов, если имеются;
- длительность спайка, включая сателлитные потенциалы.

2. Характеристики рекрутирования:

- порог активации (какие ПДДЕ рекрутируются, низкопороговые или высокопороговые);
- начальная частота (Гц);
- частота рекрутирования или интервал рекрутирования (мс) отдельных потенциалов.

Не рекомендуется употребление описательных терминов, подразумевающих клиническое диагностическое значение, например: *миопатические, нейропатические, регенерирующие, зарождающиеся, гигантские, распадающиеся потенциалы*. См. *polyphasic action potentials* (полифазный потенциал действия), *serrated action potential* (зубчатый потенциал действия).

Motor unit fraction = фракция двигательной единицы. См. *scanning EMG* (сканирующая ЭМГ).

Motor unit number counting = подсчет числа двигательных единиц. См. более предпочтительный термин *motor unit number estimate* (приблизительное определение числа двигательных единиц).

Motor unit number estimate (MUNE) = приблизительное определение числа двигательных единиц (ОЧДЕ) — метод количественного определения числа функционирующих в мышце двигательных единиц. Для ОЧДЕ используются разные способы, в том числе: спайк-триггерное усиление, инкрементная стимуляция двигательного нерва, подсчет F-волн, или статистический

метод Пуассона. Синонимы: *motor unit number estimation (MUNE)*, *motor unit number estimating (MUNE)* — калькуляция, оценка числа двигательных единиц.

Motor unit potential (MUP) = потенциал двигательной единицы (ПДЕ), синоним термина *потенциал действия двигательной единицы*.

Motor unit territory = территория двигательной единицы — часть области поперечного сечения мышцы, в которой распределены мышечные волокна одной двигательной единицы.

Movement artifact = артефакт движения. См. *artifact* (артефакт).

Myotonia = миотония — клинически наблюдаемая задержка расслабления мышцы после произвольного сокращения или перкуссии. Ассоциируется с регистрируемой электрической активностью в виде миотонических разрядов, сложных повторяющихся разрядов или нейромионических разрядов.

Myotonic discharge = миотонический разряд — разряд, повторяющийся с частотой от 20 до 80 Гц. Выделяют разряды 2 типов: 1) двухфазные (позитивно-негативные) спайковые потенциалы длительностью < 5 мс напоминающие потенциалы фибрилляций; 2) положительные волны длительностью 5–20 мс, напоминающие положительные острые волны. Оба типа потенциалов регистрируются после введения иглы и при ее перемещении в мышце, после произвольного мышечного сокращения или поколачивания по мышце и являются результатом появления независимых повторяющихся разрядов потенциалов отдельных мышечных волокон. Миотонические разряды характеризуются нарастанием и убыванием составляющих их потенциалов по амплитуде и частоте, что создает звуковое сопровождение в колонках электромиографа, напоминающее звук «пикирующего бомбардировщика» вследствие соответствующего изменения высоты тона. Не путать с *waning discharge* (убывающий разряд).

Myotonic potential = миотонический потенциал. См. более предпочтительный термин *myotonic discharge* (миотонический разряд).

NAP — аббревиатура для обозначения термина *nerve action potential* — потенциал действия нерва (ПДН).

Nascend motor unit potential = зарождающийся потенциал двигательной единицы — от лат. *nescens* (рождающийся, зарождающийся, появляющийся). Термин вышел из употребления, так как его необоснованно использовали для понятия, имеющего диагностическое и прогностическое значение, в то время как на самом деле он отражает особенность генерации потенциала двигательной единицы (ПДЕ) при реиннервации. Термин использовался для характеристики полифазных ПДЕ низкой амплитуды и большой длительности, которые обычно наблюдаются на ранних этапах реиннервации мышцы. См. *motor unit action potential* (потенциал действия двигательной единицы).

NCS — аббревиатура для обозначения термина *nerve conduction study* — исследование невральной проводимости (ИНП).

NCV — аббревиатура для обозначения термина *nerve conduction velocity* — скорость проведения возбуждения (СРВ).

Near-field = **потенциал близкого поля** — электрическая активность биологического происхождения, возникающая вблизи от регистрирующих электродов. Использование терминов *потенциал близкого поля* и *потенциал далекого поля* не рекомендуется, потому что все потенциалы в клинической нейрофизиологии регистрируются на определенном расстоянии от генератора и нет четкого различия между двумя терминами.

Needle electrode = **игольчатый электрод** — электрод в форме иглы для регистрации или стимуляции при условии подведения его к интересующей ткани с обязательным протыканием кожи. В электромиографии используются разные типы электродов: биполярный игольчатый регистрирующий электрод, концентрический игольчатый электрод, макро-электромиографический игольчатый электрод, монополярный игольчатый электрод, мультиэлектрод, электрод одиночного мышечного волокна, стимулирующий игольчатый электрод.

Nerve action potential = **потенциал действия нерва**. В строгом определении термин относится к потенциалу действия, регистрируемому с нерва.

Nerve conduction study (NCS) = **исследование невральной проводимости (ИНП)** — синоним *электронейрографии*. Регистрация и анализ разных волновых ответов, имеющих биологическое происхождение в ответ на электрические или физиологические стимулы. Как правило, термин *исследование невральной проводимости* относится к исследованию ответов, вызываемых в периферической нервной системе, в то время как термин *исследование вызванных потенциалов* относится к исследованию ответов, вызываемых как в периферической, так и в центральной нервной системе. Волновыми ответами, регистрируемыми при исследовании невральной проводимости, являются суммарный потенциал действия сенсорного нерва и суммарный потенциал действия мышцы. Суммарный потенциал действия сенсорного нерва обычно обозначается как потенциал сенсорного нерва. Суммарный потенциал действия мышцы именуется такими исторически принятыми обозначениями, как *M-волна*, *F-волна*, *H-рефлекс*, *T-рефлекс*, *A-волна*, *R1-волна*, *R2-волна*. При стандартных условиях возможно установить диапазон нормальных значений амплитуды, длительности и латентности вызванных потенциалов, рассчитать максимальную скорость проведения по сенсорным и моторным волокнам.

Nerve conduction velocity (NCV) = **скорость распространения возбуждения по нерву (СРВ)** или **скорость проведения импульса по нерву (СПИ)**. Оба определения имеют одинаковое применение — как термин для обо-

значения максимальной скорости проведения по нерву. См. *conduction velocity* (скорость проведения).

Nerve fiber action potentials = **потенциал действия нервного волокна** — потенциал действия, регистрируемый с одиночного нервного волокна.

Nerve potential = **потенциал нерва** — эквивалент термина *потенциал действия нерва*. Также обычно, но некорректно, используется для характеристики двухфазной формы активности концевой пластинки. Использование является неточным, так как активность концевой пластинки связана с мышечными волокнами, а не с нервными.

Nerve trunk action potentials = **потенциал действия нервного ствола**. См. более предпочтительный термин *compound nerve action potential* (суммарный потенциал действия нерва).

Neuropaxia = **нейропраксия** — несостоятельность проводимости по нерву, обычно обратимая, вследствие метаболических и микроструктурных нарушений без разрыва аксона. См. более предпочтительный термин *conduction block* (блок проведения).

Neuromuscular transmission disorder = **нарушение нервно-мышечной передачи** — клиническое состояние, в основе которого лежит нарушение нормальной функции нервно-мышечной передачи в результате структурных или функциональных синаптических изменений. Под термином *болезни с нарушением нервно-мышечной передачи* обычно подразумевают миастению гравис, синдром Ламберта—Итона и ботулизм.

Neuromyopathy = **нейромиопатия** — клиническое состояние, ассоциированное с патологией как нерва, так и мышечных волокон.

Neuromyotonia = **нейромиотония** — синдром постоянной активности мышечного волокна, проявляющийся мелким подергиванием мышцы и ее напряжением. Сопровождающая мышечное напряжение электрическая активность может быть периодической или постоянной. Термин используется для описания клинических синдромов, таких как синдром Исаакса (синдром Исаакса—Мертон), генерализованная миокимия, псевдомиотония, нормокалиемическая тетания и нейротония.

Neuromyotonic discharge = **нейромиотонические разряды** — разряды потенциалов двигательной единицы высокой частоты (150–300 Гц), которые возникают в течение нескольких секунд при раздражении двигательных аксонов; возникают и прекращаются внезапно. Для нейромиотонического разряда типично постепенное снижение амплитуды потенциалов в процессе его развития. Разряды могут возникать спонтанно или инициироваться перемещением иглы, произвольным усилием и ишемией, перкуссией нерва. Эти разряды следует дифференцировать с *myotonic discharge* (миотонический разряд) и *complex repetitive discharges* (сложными повторяющимися разрядами).

Neuropathic motor unit potentials = **нейропатический потенциал двигательной единицы**. Устаревший термин,

использование которого нежелательно. Использовался для обозначения патологических полифазных потенциалов двигательных единиц высокой амплитуды и большой длительности. В обозначаемое термином понятие некорректно включают специфическое диагностическое значение конфигурации потенциала двигательной единицы. См. *motor unit action potential* (потенциал действия двигательной единицы).

Neuropathic recruitment = нейропатический тип (паттерн) рекрутирования. Устаревший термин, употребление которого нежелательно. Использовался для описания паттерна рекрутирования с уменьшенным числом потенциалов действия двигательных единиц, дающих разряды с повышенной частотой. См. более предпочтительный термин *reduced interference pattern* (редуцированный интерференционный паттерн), а также *discrete activity* (дискретная активность), *single motor unit pattern* (паттерн одиночной двигательной единицы).

Neuropathy = нейропатия — заболевание периферических нервов; в зависимости от наиболее пораженной анатомической структуры нерва при разных болезнях может классифицироваться: *neuronopathy* (нейронопатия) при преимущественном поражении клетки нейрона, *axonopathy* (аксонопатия или аксональная нейропатия) — поражение аксонального стержня, *myelinopathy* (миелинопатия или демиелинизирующая полинейропатия) — поражение миелиновой оболочки нерва); возможно выделение сенсорной и моторной или сенсорно-моторной нейропатии в зависимости от преимущественного или комбинированного поражения нервных волокон разных типов. По этиологии выделяют наследственные, метаболические, воспалительные, токсические нейропатии, а также нейропатии неизвестной этиологии.

Neurotmesis = нейротмезис — частичный или полный разрыв нерва с повреждением аксонального стержня нерва, его миелиновой оболочки и поддерживающей соединительной ткани, ведущий к дегенерации аксонов ниже места повреждения.

Neurotonic discharge = нейротонический разряд — повторный потенциал действия, регистрируемый внутримышечными электродами во время интраоперационного мониторинга. Считается, что нейротонический разряд регистрируется при раздражении или повреждении нервов, иннервирующих мышцу-мишень.

Noise = шум — электрическая активность, не связанная с анализируемым сигналом. В электрофизиологической медицине — потенциалы, генерируемые электродами, проводами, усилителями или модулями хранения информации, которые не связаны с биологическими источниками потенциалов. Вследствие небрежности использования термина один из видов активности концевой пластинки обозначен как шум.

Onset frequency = начальная частота — минимальная стабильная частота разрядов потенциалов действия двигательной единицы, которая может произвольно поддерживаться испытуемым.

Order of activation = порядок активации — последовательность появления разных потенциалов действия двигательных единиц при увеличении силы произвольного сокращения мышцы. См. *recruitment* (рекрутирование).

Orthodromic = ортодромный — направление распространения стимулирующего импульса по ходу физиологического (естественного) движения импульсов. Например, распространение импульса по двигательным волокнам к мышце-мишени и по сенсорным волокнам по направлению к спинному мозгу. Ср.: *antidromic* (антидромный).

Paired stimuli = парная стимуляция — стимуляция двумя последовательными стимулами выбранной интенсивности, предъявляемыми с заданным временным интервалом. Первый стимул называется кондиционирующим стимулом, второй — тестирующим стимулом. Кондиционирующий стимул может изменять возбудимость ткани, которая затем может быть оценена с помощью ответа, возникающего на тестовый стимул.

Parasite potentials = паразитный потенциал. См. предпочтительный термин *satellite potential* (сателлитный потенциал).

Peak latency = пиковая латентность — интервал между началом стимула и выбранным пиком вызванного потенциала.

Peroneal neuropathy at the knee = перонеальная нейропатия на уровне колена; в русскоязычной литературе синоним *компрессионной нейропатии малоберцового нерва* — мононейропатия общего ствола малоберцового нерва с его поражением на уровне головки малоберцовой кости. Чаще всего развивается при механической компрессии нерва относительно головки малоберцовой кости. См. *crossed leg palsy* (паралич перекрестных ног).

Phase = фаза — часть волны между отклонением от изолинии до возвращения к ней.

Plexopathy = аксональные и/или демиелинизирующие нарушения с преимущественным поражением нервных волокон, составляющих шейные корешки, нервы и стволы плечевого сплетения, поясничные корешки, нервы и нервные стволы крестцового сплетения.

Polarization = поляризация — разность электрического потенциала между поверхностями электровозбудимой клеточной мембраны.

Polyneuropathy = аксональные и/или демиелинизирующие нарушения нервных волокон, чаще симметричного типа. Обычно тяжелее поражаются волокна длинных нервов ног. В зависимости от нарушения функции поврежденных нервов могут классифицироваться на сенсорную, моторную или сенсорно-моторную полинейропатии.

Polyphasic action potentials = полифазный потенциал действия — потенциал действия, имеющий 5 или более фаз. См. *phase* (фаза). Ср.: *serrated action potential* (зубчатый потенциал действия).

Polyradiculopathy = полирадикулопатия. См. *radiculopathy* (радикулопатия).

Positive sharp wave (PSW) = положительная острая волна (ПОВ) — двухфазный позитивно-негативный потенциал действия, инициируемый перемещением иглы в мышце (кратковременная ПОВ или ПОВ введения) или появляющийся спонтанно. Обычно ПОВ имеет постоянную форму и регулярную частоту 1–50 Гц; частота разрядов может незначительно уменьшаться перед прекращением разряда. Начальная позитивная фаза отличается быстротой (< 1 мс), длительность позитивной фазы обычно менее 5 мс и амплитуда не превышает 1 мВ. Негативная фаза имеет низкую амплитуду и длительность до 10–100 мс. Последовательно генерируемые ПОВ обычно описывают как серию ПОВ. Считается, что ПОВ регистрируются с поврежденной области мышечных волокон. Форма ПОВ может зависеть от расположения игольчатого электрода, в котором определяющую роль играет расстояние электрода до деполяризованного сегмента мышечного волокна, активируемого электродом. Следует помнить, что ПОВ не являются специфическим проявлением повреждения мышечного волокна, могут встречаться наряду с потенциалами фибрилляций, и некоторыми исследователями рассматриваются как эквивалентные потенциалы. Потенциал действия двигательной единицы и потенциалы в миотонических разрядах могут иметь форму ПОВ.

Positive wave = положительная волны. Неточное определение положительной острой волны, правильно использовать термин *положительная острая волна*.

Postactivation = постактивация — период, следующий за произвольной активацией нерва или мышцы. Ср.: *posttetanic* (посттетанический).

Postactivation depression = постактивационная депрессия — снижение амплитуды и площади М-волны в ответ на одиночный стимул или серию стимулов, которое возникает через несколько минут после короткого (30–60 с) сильного произвольного сокращения или периода ритмической тетанической стимуляции нерва. Термин *постактивационное истощение* используется при описании клеточных механизмов постактивационной депрессии, а также при описании снижения М-волны после тетануса, которое более правильно называть посттетанической депрессией.

Postactivation exhaustion = постактивационное истощение — снижение фактора надежности (резерва) нервно-мышечной передачи после продолжительной активации синаптической передачи. Изменение формы М-ответа вследствие постактивационного истощения связывают с постактивационной депрессией.

Postactivation facilitation = постактивационная фасилитация (облегчение). См. *facilitation* (фасилитация, облегчение).

Postactivation potentiation = постактивационная потенция — увеличение силы сокращения (механического ответа) после сильного произвольного сокращения.

Ср.: *postactivation facilitation* (постактивационное облегчение).

Posttetanic = период, следующий за тетанусом. Ср.: *postactivation* (постактиация).

Posttetanic depression = посттетаническая депрессия. См. *postactivation potentiation* (постактивационная потенция).

Posttetanic facilitation = посттетаническая фасилитация (облегчение). См. *facilitation* (фасилитация, облегчение), *potentiation* (потенциация).

Posttetanic potentiation = посттетаническая потенция. 1) Инкремент (увеличение) механического ответа мышцы во время и после ритмической стимуляции нерва; 2) в физиологии центральной нервной системы — увеличение возбудимости или рефлекторных влияний в нейронных системах после продолжительного периода высокочастотной стимуляции. В экспериментальных исследованиях на спинном мозге млекопитающих феномен посттетанической потенциации длится от нескольких минут до нескольких часов. См. *facilitation* (фасилитация, облегчение), *potentiation* (потенциация).

Potential = потенциал. 1) Разность зарядов между двумя участками, измеряется в вольтах (В). В биологии большинство потенциалов возникает и определяется между зарядами на двух сторонах клеточной мембраны (внутренней и внешней); 2) термин, используемый в нейрофизиологии при описании регистрируемых ответов (волн).

Potentiation = потенция — в физиологии термин используется при наблюдении увеличения ответа. В рамках данного словаря: термин *потенция* используется для описания приращения механического ответа мышцы в ответ на ритмическую стимуляцию нерва (примером является посттетаническая потенция), в то время как термин *facilitation* (облегчение) используется для описания инкремента электрического ответа на ритмическую стимуляцию нерва (примером является постактивационное облегчение).

Prolonged insertion activity = продолжительная (увеличенная) активность введения. См. *insertion activity* (активность введения).

Propagation velocity of a muscle fiber = скорость проведения по мышечному волокну — скорость распространения потенциала действия по одиночному мышечному волокну, выражается в м/с; она обычно меньше, чем скорость проведения по нервам и требует специальной техники для регистрации.

Pseudodecrement = псевдодекремент — артефакт, возникающий при смещении стимулирующего электрода во время ритмической стимуляции нерва, что приводит к колебаниям амплитуды и площади М-волны, напоминающим декремент. В отличие от истинного декремента псевдодекремент имеет нерегулярную форму и не воспроизводим.

Pseudofacilitation = псевдофасилитация, псевдооблегчение. См. *facilitation* (фасилитация, облегчение).

Pseudohypertrophy = псевдогипертрофия — увеличение размеров какого-либо органа или структуры, вызванное избыточным ростом соединительной ткани, а не паренхимы, которая выполняет основную функцию. Клинически псевдогипертрофия проявляется ухудшением органа, несмотря на увеличение его размеров. См. *muscle hypertrophy* (гипертрофия мышцы).

Pseudomyotonic discharge = псевдомиотонический разряд — устаревший термин, использовался для описания сложных повторяющихся разрядов, постоянных по частоте и амплитуде и прекращающихся внезапно.

Pseudopolyphasic action potential = псевдополифазный потенциал действия. См. более предпочтительный термин *serrated action potential* (зубчатый потенциал действия).



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 противопоказаниям 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 «Такеда Фармасьютикалс»: 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: апрель 2013.





АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

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

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

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

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