

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Немалиновые миопатии

Поражение мышц при боррелиозе

**Лечение повреждений плечевого
сплетения**

**Владимир Карлович Рот –
выдающийся российский невролог**

**Англо-русский словарь
нейрофизиологических терминов**

NEURO
MUSCULAR

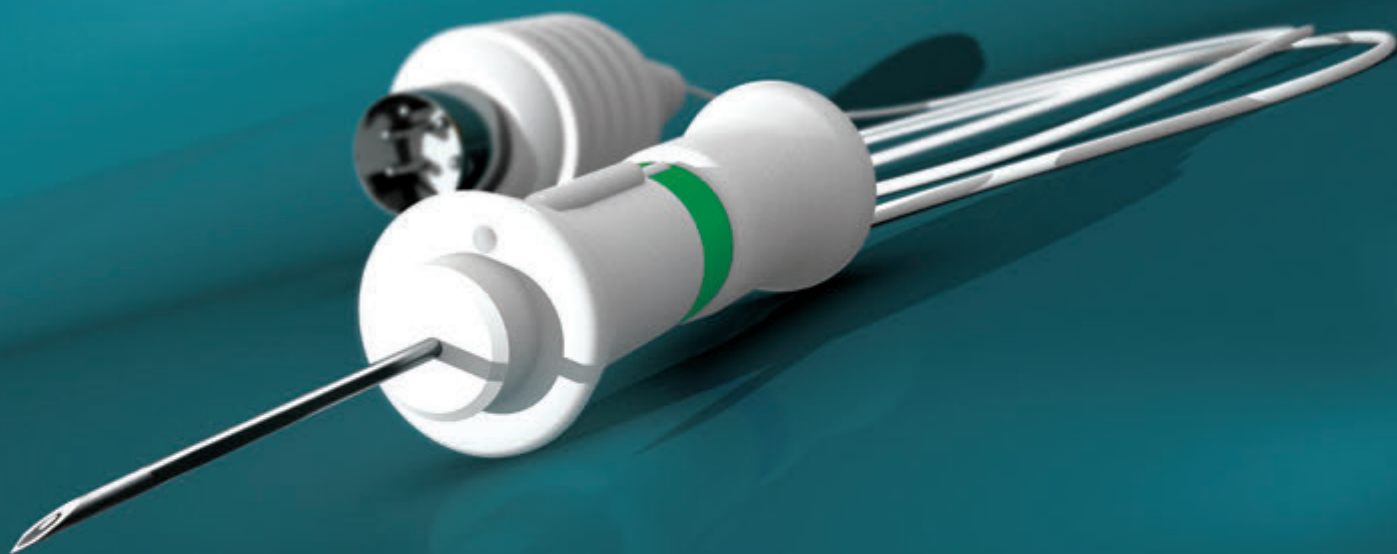
Dantec™

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 Keuroint 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



ВНИМАНИЮ НЕВРОЛОГОВ

уникальный проект «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням»!



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

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

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

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

В сборник Клинических рекомендаций EFNS, том 1, вошли 7 адаптированных для русскоязычных читателей разделов по основным вопросам диагностики и лечения нервных болезней.

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

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

Тираж 4 000 экземпляров.

Члены Общества могут получить бесплатно.

Для тех, кто хочет приобрести данные издания и не является членом Общества, стоимость комплекта составляет 2000 руб. (без учета почтовых расходов).

Приобрести данные издания можно следующим образом:

1. Заполнить квитанцию, размещенную на сайте **ИД «АБВ-пресс»**, оплатить стоимость с учетом почтовых расходов и отправить квитанцию по факсу + 7 (499) 929-96-19 или отправить сканированную копию квитанции по электронной почте: abv@abvpress.ru.
2. Приехать в офис ИД «АБВ-пресс» по адресу: Каширское шоссе, д. 24, стр. 15 (тел. + 7 (499) 929-96-19) и приобрести книги за наличный расчет.

Серия транскраниальных магнитных стимуляторов «Нейро-МС/Д» для диагностических, 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.



Основана в 1992

ООО «Нейрософт»

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

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

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

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

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)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н. А.Л. Куренков (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)

д.м.н. Е.Ю. Захарова (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)

к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)

проф., д.м.н. С.А. Мальмберг (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. Спиринов (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)

SCIENTIFIC EDITOR

A.L. Kurenkov, MD, DMSci (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)

E.U. Zakharova MD, CMSci (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)

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

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

S.A. Malmberg 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. № 1. 1—84

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2013

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

1 '13

Содержание

От редакции 7

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Норма Беатрикс Ромеро
Немалиновые миопатии: клиническое разнообразие и генетическая гетерогенность 8

М.Л. Новиков, Т.Э. Торно
Травматические повреждения плечевого сплетения и современные способы хирургической коррекции. Часть II. Тактика лечения повреждений плечевого сплетения 18

Н.А. Супонева
Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Сахарова, Л.В. Диденко, Т.И. Муравина, Р.П. Чайковская, Е.А. Кост, М.Ф. Мир-Касимов
Прямая морфологическая детекция *Borrelia burgdorferi* в мышечных биоптатах: возможность связи нервно-мышечной патологии с боррелиозом 35

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаева, Е.Н. Борова, Г.М. Пшенникова, Н.В. Лугинов, Ю.С. Панина
Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофеморальная форма Лейдена–Мебиуса 46

ВЫДАЮЩИЕСЯ РОССИЙСКИЕ НЕВРОЛОГИ

Д.И. Руденко, В.М. Казаков, Т.Р. Стучевская
Владимир Карлович Рот (1848–1916) 62

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Отчет о проведении I Учредительной конференции регионального «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» 69

Отчет о конференции «Порфирия: особенности клиники, диагностики и лечения» 75

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов. Часть I: А–D 77

Contents

From edition	7
LECTURES AND REVIEWS	
<i>Norma Beatriz Romero</i> Nemaline myopathies: clinical variability and genetic heterogeneity	8
<i>M.L. Novikov, T.E. Torno</i> Traumatic injuries of brachial plexus: present methods of surgical treatment Part II. Treatment policy for brachial plexus injuries	18
<i>N.A. Suponeva</i> Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience	26
ORIGINAL REPORTS	
<i>A.V. Sakharova, L.V. Didenko, T.I. Muravina, R.P. Chaikovskaya, E.A. Kost, M.F. Mir-Kasimov</i> Direct morphological identification of <i>Borrelia burgdorferi</i> in the muscle biopsies: a possible association of the neuromuscular abnormalities with Borreliosis	35
CLINICAL STUDIES	
<i>N.A. Shnayder, T.Ya. Nikolayeva, E.N. Boroeva, G.M. Pshennikova, N.V. Luginov, Yu.S. Panina</i> Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: Leyden—Möbius pelvifemoral form	46
DISTINGUISHED RUSSIAN NEUROLOGISTS	
<i>D.I. Rudenko, V.M. Kazakov, T.R. Stuchevskaya</i> Vladimir Karlovich Roth (1848—1916)	62
CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS	
Report of the First Constituent Conference of the Regional Neuromuscular Disease Society	69
Report on the Conference on Porphyria: Clinical Picture, Diagnosis, and Treatment	75
English-Russian glossary of the most common neurophysiology terms. Part I: A—D	77



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

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



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

НАШИ САЙТЫ



От редакции

Уважаемые коллеги!

Первый выпуск журнала, который мы подготовили для вас в новом, 2013 году, отличается разнообразием тем. Открывает номер обзор нашей французской коллеги по немалиновым миопатиям, в нем дается современное представление о проблеме структурных миопатий. Данная гетерогенная группа заболеваний характеризуется своеобразным морфологическим дефектом мышечных волокон — наличием нитевидных структур под сарколеммой или между миофибриллами. Диагностика этого заболевания в нашей стране пока еще вызывает трудности. Благодаря богатому иллюстративному материалу статья облегчит восприятие сложной информации.

Вопросы современных подходов хирургической реконструкции травматических повреждений плечевого сплетения рассматриваются на основе собственного опыта автора в статье, посвященной этой сложной и актуальной проблеме. Обсуждаются цели и возможности восстановления в зависимости от уровня поражения, а также последующая тактика кинезиотерапии. Автором представлены собственные клинические наблюдения пациентов с изначально тяжелейшими травмами и практически полной потерей функции руки, у которых в результате поразительно успешного лечения восстановилась способность к самообслуживанию.

В обзоре, посвященном клинической и диагностической роли аутоантител к ганглиозидам периферических нервов, автор на основании опыта зарубежных и отечественных исследований, а также собственных данных убедительно демонстрирует необходимость включения тестов на определение антиганглиозидных антител в диагностический протокол исследования больных с подозрением на дизиммунные заболевания нервной системы, такие как синдром Гийена—Барре, синдром Миллера Фишера, энцефалит Бикерстаффа, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия.

Боррелиоз и его осложнения со стороны периферического нейромоторного аппарата, особенно в случаях отсутствия информации о возможном инфицировании или при стертом течении, по-прежнему являются серьезной диагностической проблемой. Наши авторы представили результаты оригинального исследования, данные анализа мышечных биоптатов пациентов с неясным диагнозом, у которых в ряде случаев были обнаружены спирохеты *Borrelia burgdorferi*, очевидно определяющие клинические симптомы в каждом конкретном случае.

Клинический разбор в номере представлен рассмотрением пельвиофemorальной формы конечностно-поясной мышечной дистрофии Лейдена—Мебиуса, редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Исходя из собственных наблюдений авторы рекомендуют перечень нозологий для дифференциальной

диагностики, алгоритм лабораторного генетического анализа, оценивают информативность визуализационных методов исследования скелетных мышц. Рассмотрены вопросы поддержания качества жизни пациента — важнейшей составляющей ведения пациентов с данным заболеванием — в условиях отсутствия патогенетического лечения.

Традиционная страница истории посвящена профессору Владимиру Карловичу Роту — выдающемуся неврологу, одному из основоположников миологии в России, имя которого незаслуженно забыто, но благодаря усилиям наших коллег из Санкт-Петербурга сегодня возвращается, чтобы по праву занять в истории миологии достойное место. Уникальные иллюстрации, редкие фотографии, приводимые в статье, заслуживают внимания и вряд ли кого оставят равнодушными.

Конец минувшего года ознаменовался двумя значимыми событиями в неврологическом мире. В ноябре прошла I Учредительная конференция «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням», которая по численности аудитории превзошла все наши ожидания. В мероприятии приняли участие неврологи, нейрофизиологи, генетики из разных регионов Российской Федерации и стран ближнего зарубежья, что свидетельствует не только о большом интересе к проблемам наследственных и приобретенных болезней периферического нейромоторного аппарата, но и о необходимости развивать данное направление, стимулируя и поощряя отечественные исследования.

В декабре прошла конференция, посвященная одному из самых сложнодиагностируемых наследственных нарушений пигментного обмена — порфирии, которая уникальна симптомокомплексом клинических проявлений, в том числе с поражением нервной системы. С докладами выступили ведущие специалисты Москвы и Санкт-Петербурга, которые подчеркнули курабельность заболевания при своевременной диагностике и адекватном ведении данной категории больных.

В этом, первом номере 2013 года мы начинаем публикацию пересмотренной и уточненной версии терминологического словаря, которым пользуются клинические нейрофизиологи и специалисты всего мира, работающие в области патологии периферического нейромоторного аппарата. Цель нашего проекта — облегчить русскоязычным специалистам чтение иностранной литературы, а также прийти к единообразию использования нейрофизиологических терминов при написании собственных статей, переводе их на английский язык и подготовке докладов на международных форумах. Публикация краткого терминологического словаря — «дань» обязательному мониторингу изменений в терминологии по клинической нейрофизиологии, используемой в мировой литературе.

Немалиновые миопатии: клиническое разнообразие и генетическая гетерогенность*

Норма Беатриз Ромеро (Norma Beatriz Romero)

Отделение нервно-мышечной патологии, Институт миологии, университетская клиника Питье-Сальпетриер, Париж

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Контакты: nb.romero@institut-myologie.org

Врожденные миопатии составляют гетерогенную группу генетических мышечных патологий, вызванных структурной аномалией скелетной мышцы. Немалиновая миопатия принадлежит к обширной группе врожденных миопатий с белковыми включениями и характеризуется присутствием небольших включений в форме нитей, названных "rod" (англ., «стержень, прутик»). Речь идет о генетически обособленной группе, в которой идентифицированные основные ответственные гены кодируют белки тонких филаментов саркомеров. При этом сегодня гены определены лишь для 50 % известных случаев (ACTA1, NEB, TPM2, TPM3, TNNT1, CFL2 и KBTBD13). Последнее обстоятельство требует продолжения научных поисков в этой мало раскрытой области.

Ключевые слова: врожденные миопатии, немалиновая миопатия, миопатии core-rod, ACTA1, NEB, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KBTBD13

Прошло вот уже около полувека как две независимые группы исследователей [1, 2] описали новую на тот момент форму врожденной миопатии, характеризующуюся наличием в цитоплазме мышечных волокон обособленных включений в форме нитей (rods), расположенных в виде частокола или торсады. Эти включения при окрашивании трихромом по Гомори выглядят красными скоплениями червеобразной формы, расположенными на периферии волокон, откуда и название «немалиновая миопатия» (от греч. *nema* — нить), предложенное G.M. Shy и соавт. Первые электронно-микроскопические исследования обнаружили сходство между структурами этих включений и Z-полос миофибрилл. Число описываемых случаев очень быстро росло, и часто обнаруживался семейный характер патологии. По мере нарастания опыта было продемонстрировано широкое клиническое разнообразие заболевания [3, 4].

Параллельно с этим стало очевидным, что наличие подобных морфологических изменений не является специфичным для данной врожденной патологии: сходные включения обнаруживались при таких разнообразных расстройствах, как тенозомии, полимиозиты и гипотиреоидная миопатия. Таким образом, диагноз немалиновой миопатии не мог быть поставлен только на основании исследования биоптата мышцы в отсутствие клинических признаков врожденной миопатии.

Среди семейных форм первый локус был найден N.G. Laing и соавт. на 15-й хромосоме в аутосомно-доминантном варианте. Ответственный ген кодирует α -тропомиозин [5]. Для рецессивных форм была описана соответствующая локализация на 2-й хромосоме

группой ученых под руководством С. Wallgren-Pettersson, тесно сотрудничающих с большой международной исследовательской командой. Ответственный ген кодирует гигантский саркомерный белок — небулин [6].

С тех пор число генов, вовлеченных при этом типе миопатии, возросло. Сегодня известно 7 генов, при том что значительное число миопатий по-прежнему не имеет молекулярного описания.

Необходимо отдать должное N.G. Lang и С. Wallgren-Pettersson, которые внесли огромный вклад в понимание патогенеза немалиновых миопатий. Существенную роль сыграли также многочисленные группы врачей и исследователей, сотрудничество которых поддерживалось организованными сообществами под эгидой Международного консорциума European Neuromuscular Centre (ENMC).

Был описан также тип немалиновых миопатий негенетической природы, выделенных в большую группу миопатий с нитевидными включениями с поздним дебютом (*late-onset rod myopathy*), которые сегодня относят к аутоиммунным заболеваниям. Примечательно, что они хорошо поддаются лечению.

Клиническое разнообразие

Главными клиническими признаками немалиновых миопатий являются мышечная слабость, гипотония, задержка в приобретении двигательных навыков и отсутствие или выраженное снижение периостальных рефлексов. Возможна значительная внутрисемейная вариабельность течения и прогноза заболевания.

При врожденных формах пациент часто имеет вытянутое гипомимичное лицо, с бесстрастным (безразлич-

*Публикуется с разрешения автора.

ным) выражением, с полуоткрытым ртом, аркообразным небом и ретрогнатией (рис. 1а). При доминирующей слабости мимических мышц часто наблюдается значительная вовлеченность сгибателей шеи и проксимальных мышц конечностей. У некоторых пациентов затронуты также дистальные группы мышц. Как правило, наблюдается задержка моторного развития; интеллектуальное развитие не страдает. Возможны дыхательные нарушения, развивающиеся вторично при поражении диафрагмы и межреберных мышц. У самых маленьких пациентов часто отмечаются трудности при жевании и глотании, избыточное слюноотделение и дизартрия. Типичным является сохранность экстраокулярных мышц. Поражение миокарда встречается редко [7, 8]. В зависимости от дебюта и тяжести мышечных и дыхательных расстройств выделяют несколько форм немалиновой миопатии: врожденная неонатальная, тяжелая форма, часто ассоциированная с артрогрипозом; врожденная промежуточная форма; врожденная типичная форма и умеренная форма, развивающаяся в детском возрасте. Форма «амиш» — тяжелая миопатия, наблюдаемая исключительно в одноименной этнической группе.

Врожденная типичная форма — самый частый фенотип данной миопатии (до 50 % описанных случаев). Заболевание, сопровождаемое гипотонией, вытянутым лицом, мышечной слабостью и затруднениями при кормлении, проявляется в неонатальном периоде или в первый год жизни. Для пациентов характерны спонтанные антигравитационные движения. Дыхательные расстройства выражены в большей или меньшей сте-

пени. В неосложненных случаях выявляется субклиническая ночная гиповентиляция или частые инфекционные заболевания дыхательных путей. Мышечные проявления остаются стабильными или прогрессируют крайне медленно, имеют проксимальное распределение, но у некоторых пациентов также затронуты дистальные отделы. Иногда заболевание манифестирует с ранней проксимальной и дистальной слабости. Часто развивается сколиоз.

Врожденная промежуточная форма — наблюдается примерно в 20 % случаев. С позиций тяжести заболевания и длительного прогноза данная форма находится между врожденной тяжелой и врожденной типичной формами. Характерно раннее формирование околосуставных ретракций. При рождении у детей наблюдаются антигравитационные движения и спонтанное дыхание. Пациентов включают в данную подгруппу, если мышечная слабость препятствует обретению двигательных навыков или требует использования инвалидного кресла и вспомогательного дыхания в начале 2-го десятилетия жизни. Таким образом, отнесение пациента к категории врожденной промежуточной или врожденной типичной зависит от возраста и клинического течения.

Врожденная неонатальная тяжелая форма, составляющая приблизительно 1/6 описанных случаев, скорее всего численно недооценена из-за диагностических трудностей в неонатальном периоде. При рождении у новорожденных наблюдают мышечную слабость и выраженную гипотонию, снижение спонтанных движений, затруднения при сосании и глотании, гас-



Рис. 1. Пациенты, страдающие немалиновой миопатией с мутациями гена *ACTA1*: а — промежуточная форма с характерным вытянутым и бесстрастным лицом, полуоткрытым ртом и аркообразным небом (молекулярный анализ проф. Nigel Laing, Перт); б — врожденная тяжелая форма с генерализованной мышечной слабостью, механической дыхательной поддержкой с момента рождения и множественным артрогрипозом (молекулярный анализ проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль)

трозофагальный рефлюкс и тяжелую дыхательную недостаточность, требующую постоянного использования дыхательной поддержки. Описаны гидрамнион (аномально большое количество околоплодных вод после 20-й недели беременности), снижение активности плода и даже фетальная акинезия и множественные контрактуры. Врожденный артрогрипоз не редкость при тяжелой форме немалиновой миопатии (рис. 1б). Дыхательная недостаточность или аспирационная пневмония часто приводят к раннему летальному исходу. Специализированное ведение и соответствующий уход могут продлить жизнь некоторым пациентам, несмотря на присутствующие с рождения генерализованную мышечную слабость и дыхательную недостаточность.

Форма, манифестирующая в детском возрасте, составляет около 12 % случаев и представлена относительно ненарушенным двигательным развитием в раннем детстве. В конце 1-го или начале 2-го десятилетия жизни у пациентов развивается и начинает медленно прогрессировать дистальная и проксимальная мышечная слабость. Мимическая мускулатура, сердце и дыхательные мышцы не затронуты.

Различия между формами немалиновой миопатии достаточно четкие, и дифференциация возможна не только ретроспективно. В некоторых случаях немалиновую миопатию распознают у взрослых при сборе семейного анамнеза. При этом пациентов с мало выраженной мышечной слабостью, возникшей даже в раннем детском возрасте, можно ошибочно отнести к группе с «взрослой» формой.

Биопсия мышцы: обнаружение нитевидных структур

В случае врожденной миопатии мышечный биоптат берут из клинически пораженной мышцы, предпочтительно из дельтовидной или четырехглавой. По возможности следует избегать морфологического исследования мышц, находящихся на финальной стадии изменений и характеризующихся максимальной слабостью. Следует помнить, что биоптат паравертебральных мышц, взятый во время оперативного вмешательства по поводу сколиоза, не пригоден для диагностического морфологического исследования вследствие присутствия многочисленных «вторичных» повреждений, которые могут стать причиной ошибочного толкования.

Отличительным патоморфологическим признаком немалиновой миопатии является наличие в саркоплазме волокон скелетных мышц включений, называемых *rods*, немалиновыми тельцами или нитями. Нитевидные структуры плохо визуализируются при окраске гематоксилин-эозином. Использование модифицированного метода окрашивания трихромом по Гомори выявляет их в виде красных фуксинофильных структур, с четкими краями на фоне сине-зеленых миофибрилл (рис. 2). В цитоплазме мышечного волокна нитевидные включения могут располагаться в случайном порядке, но под сарколеммой и/или вокруг ядра они демонстрируют тенденцию к формированию скоплений или кластеров. Соотношение волокон, содержащих нитевидные структуры, неодинаково в разных мышцах и у разных пациентов. Сегодня не выявлено никакой определенной закономерности между числом данных включений и возрастом дебюта миопатии и/или

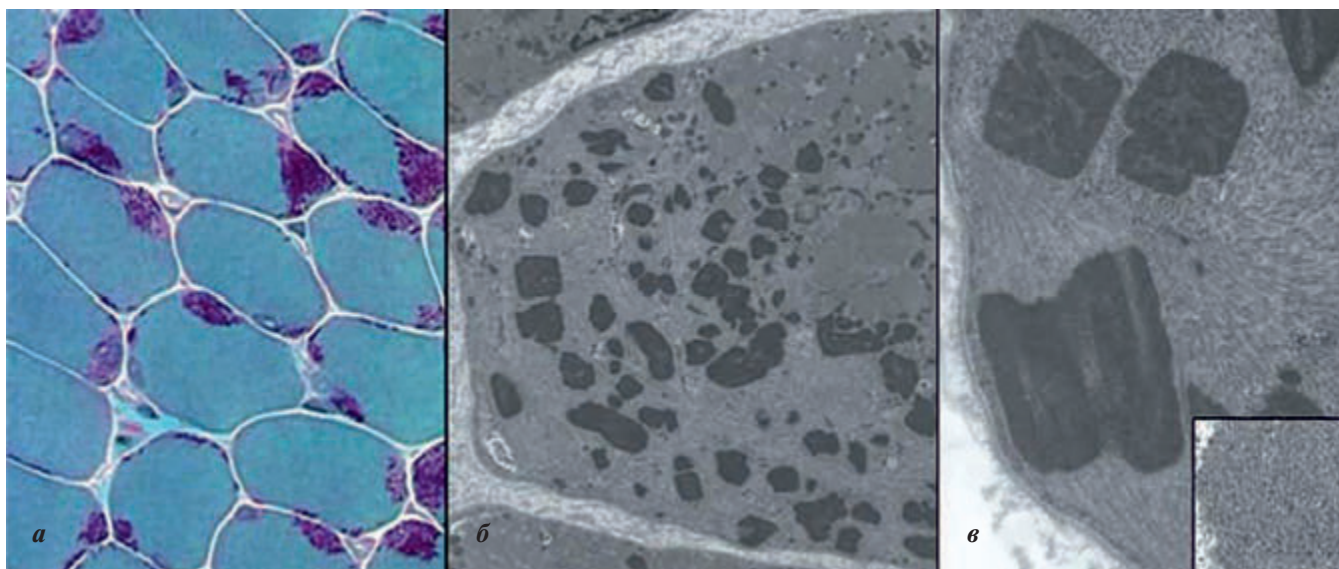


Рис. 2. Немалиновая миопатия: а — криостатный срез скелетной мышцы, указывающий на скопления нитеподобных включений, окрашенных в красный цвет, фуксинофильных на фоне сине-зеленой цитоплазмы мышечных волокон (модифицированная методика окрашивания трихромом по Гомори); б — электронная микроскопия: множество нитей в виде оптически плотных продолговатых структур, расположенных в субсарколеммной области; в — при большем увеличении: хорошо очерченные нити, окруженные тонко-филаментным субстратом; при еще большем увеличении (правый нижний квадрат) определяется типичный фрагмент нитеподобных структур

ее тяжестью. При этом у некоторых пациентов, в частности у новорожденных и младенцев, нити не всегда четко определяются при первой биопсии, особенно при гистоферментативном анализе, и это не зависит от тяжести клинических проявлений. В таких случаях постановка диагноза задерживается до проведения повторной биопсии, взятой из другой мышцы, или до момента детального изучения биоптата методом электронной микроскопии.

Нитевидные образования чаще присутствуют в саркоплазме мышечного волокна, однако они также были обнаружены в виде внутриядерных включений, в частности при неонатальных тяжелых формах. Внутриядерные нити чаще всего обнаруживались у детей с немалиновой миопатией, ассоциированной с мутациями гена *ACTA1* (скелетный α -актин) (рис. 3). Наличие этих внутриядерных включений не специфично для немалиновых миопатий: так, они встреча-

(рис. 4). Кроме того, нити содержат множество других белков Z-полосы, в частности телетонин, филамин, миотилин, миозенин и миопаллидин. Преобладание волокон 1-го типа — общая характерная черта немалиновых миопатий: можно даже наблюдать их однотипность. Нити могут обнаруживаться в волокнах обоих типов. Те, что содержат нитевидные структуры, часто имеют небольшой размер. С возрастом преобладание волокон 1-го типа становится более выраженным. Оно связано с аномально повышенной экспрессией миозина плода (обыкновенно не экспрессируемого после 6-месячного возраста) и коэкспрессией быстрого и медленного миозина в некоторых мышечных волокнах [10].

Гистологических отличительных характеристик для разных форм немалиновых миопатий с известной генетической мутацией не существует. Некоторые морфологические изменения помогают в определе-

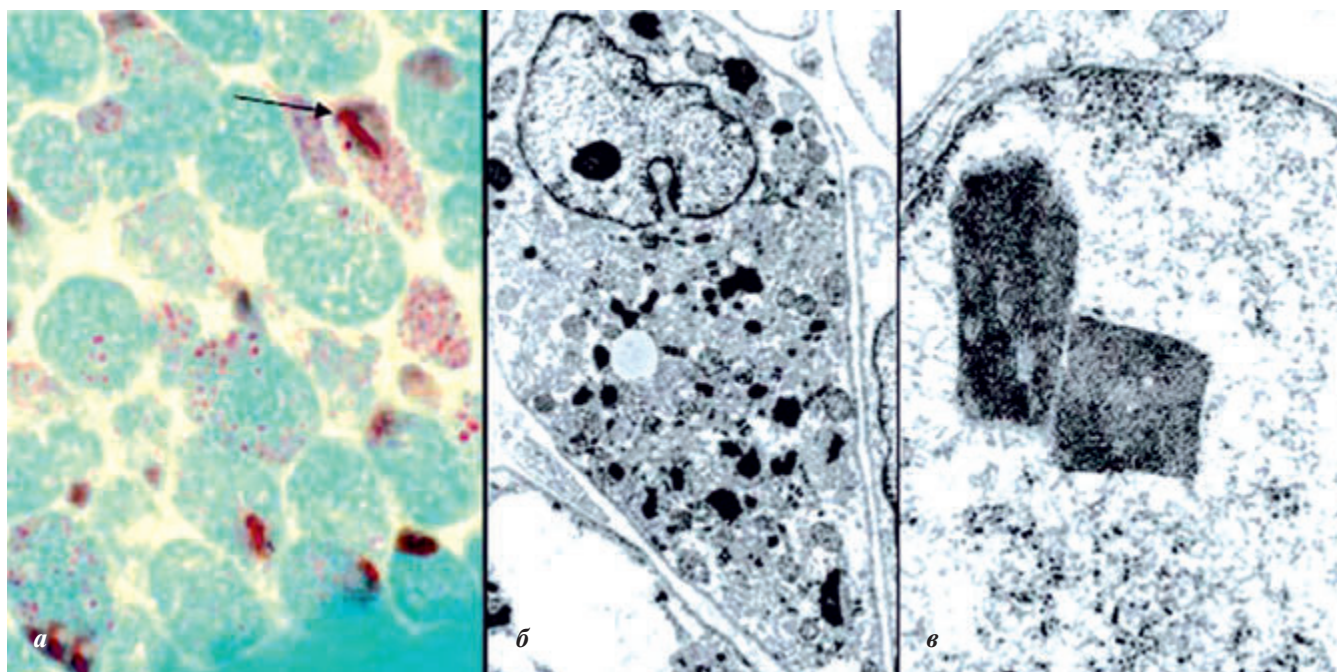


Рис. 3. Немалиновая миопатия с внутриклеточными нитеобразными включениями, ассоциированная с мутацией гена *ACTA1*: а — криостатный срез скелетной мышцы, обнаруживающий нити, диффузно расположенные в цитоплазме, а также в ядрах; б — электронная микроскопия: множество оптически плотных маленьких нитей, расположенных в мышечном волокне и внутриядерно; в — внутриядерные нити при большом увеличении (молекулярный анализ проф. Nigel Laing, Перт)

ются в случаях миофибриллярных миопатий, связанных с геном *ZASP* [9].

При электронной микроскопии нитевидные включения выглядят как матовые, плотные, тонко очерченные структуры, расположенные в характерной периодичности. Их средний размер — 1–7 мкм в длину и 0,3–3 мкм в ширину [3, 4]. Эти включения появляются в качестве «латеральных полимеров» Z-полос. В основном они состоят из α -актина, который можно легко извлечь путем иммунофлюоресценции

нии молекулярно-генетического дефекта. Наличие большого числа нитей и аномальное накопление тонких филаментов актина, ассоциированных со значительной саркомерной дезорганизацией в некоторых мышечных волокнах или — что более редко — в зебра-тельцах, наблюдается у детей, имеющих мутацию *ACTA1*. Медленный белок α -тропомиозин, экспрессируемый исключительно в волокнах 1-го типа, атрофия и нитевидные скопления преимущественно появляются в этих волокнах у лиц с мутацией *TRP3*.

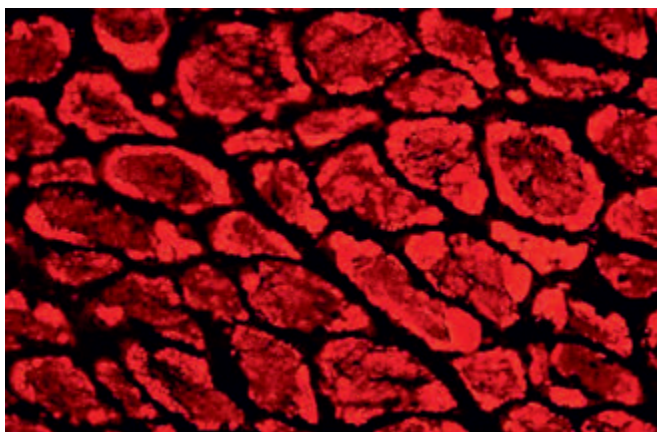


Рис. 4. Немалиновая миопатия: криостатный срез скелетной мышцы обнаруживает скопления нитей, выявленных при помощи антител против α -актина, в частности в субсарколемных зонах

Следует подчеркнуть трудности постановки диагноза немалиновой миопатии, так как первое гистохимическое исследование четко не выявляет скопления маленьких фуксинофильных включений. В частности, это характерно для мышечных биопсий, проведенных в неонатальный период. Лишь электронная микроскопия позволяет визуализировать морфологические особенности у некоторых новорожденных (рис. 5). Данные ультра-

структурные аномалии отличаются присутствием малых сегментов разделенных саркомеров, из которых тянутся тонкие филаменты и множества мини-нитей, расположенных на достаточно протяженных областях с существенным структурным нарушением (рис. 6). Подобные патоморфологические находки не сопряжены ни с одной мутацией, известной в настоящее время.

Генетически детерминированные немалиновые миопатии

Аномалии 6 генов (*ACTA1*, *NEB*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*), кодирующих белки тонких саркомерных филаментов (скелетный α -актин, небулин, медленный α -тропомиозин, β -тропомиозин, медленный тропонин Т и кофилин-2 соответственно) являются причиной большого числа генетически детерминированных немалиновых миопатий. Мутации гена *KBTBD13*, кодирующего белок из семейства ВТВ/Kelch (участвующего в числе прочих в регуляции транскрипции гена) были недавно открыты в аутосомно-доминантной форме относительно доброкачественной немалиновой миопатии (см. таблицу).

В связи с большим числом генов, ответственных за немалиновую миопатию, генетический поиск может быть затруднен. Возможно, большинство случаев обусловлено мутацией гена *NEB*, кодирующего небулин, однако точные данные отсутствуют. Все известные сегодня мутации гена *NEB* (точечные мутации, малые делеции и дупликации) являются аутосомно-рецессив-

Характеристика генетически детерминированных немалиновых миопатий

Локус, в порядке времени его открытия	Белок	Ген и число экзонов	Локус и хромосома	Основные клинические формы и тип наследования	Авторы
NEM 1	Медленный α -тропомиозин (цепь α -3)	<i>TPM3</i> 13 экзонов	1q21.2	АД: умеренные промежуточные формы с дебютом в детском возрасте АР: врожденные тяжелые формы	N. Laing, 1995; P. Tan, 1999
NEM 2	Небулин	<i>NEB</i> 183 экзона	2q22	АР: врожденные типичные умеренные формы и врожденные тяжелые формы	K. Pelin, 1999
NEM 3	Скелетный α -актин	<i>ACTA1</i> 7 экзонов	1q42.1	АД: умеренно выраженные и тяжелые формы АР: врожденная тяжелая форма АД: <i>de novo</i> : умеренно выраженные и тяжелые формы АР: избыток тонких филаментов Зародышевая мозаичность: умеренно выраженные и тяжелые формы	K. Novak, 1999
NEM 4	β -тропомиозин	<i>TPM2</i> 10 экзонов	9p13	АД: врожденная типичная форма	K. Donner, 2002
NEM 5	Медленный тропонин Т	<i>TNNT1</i> 14 экзонов	19q13.4	АР: врожденная тяжелая форма амиш	J. Johnston, 2000
NEM 6	Предполагаемый ВТВ/Келья белок	<i>KBTBD13</i> 1 экзон	15q22.31	АД: легкая форма	N. Sambuughin, 2010
NEM 7	Кофилин-2	<i>CFL2</i> 5 экзонов	14q12	АР: врожденная типичная форма	P. Agrawal, 2007

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

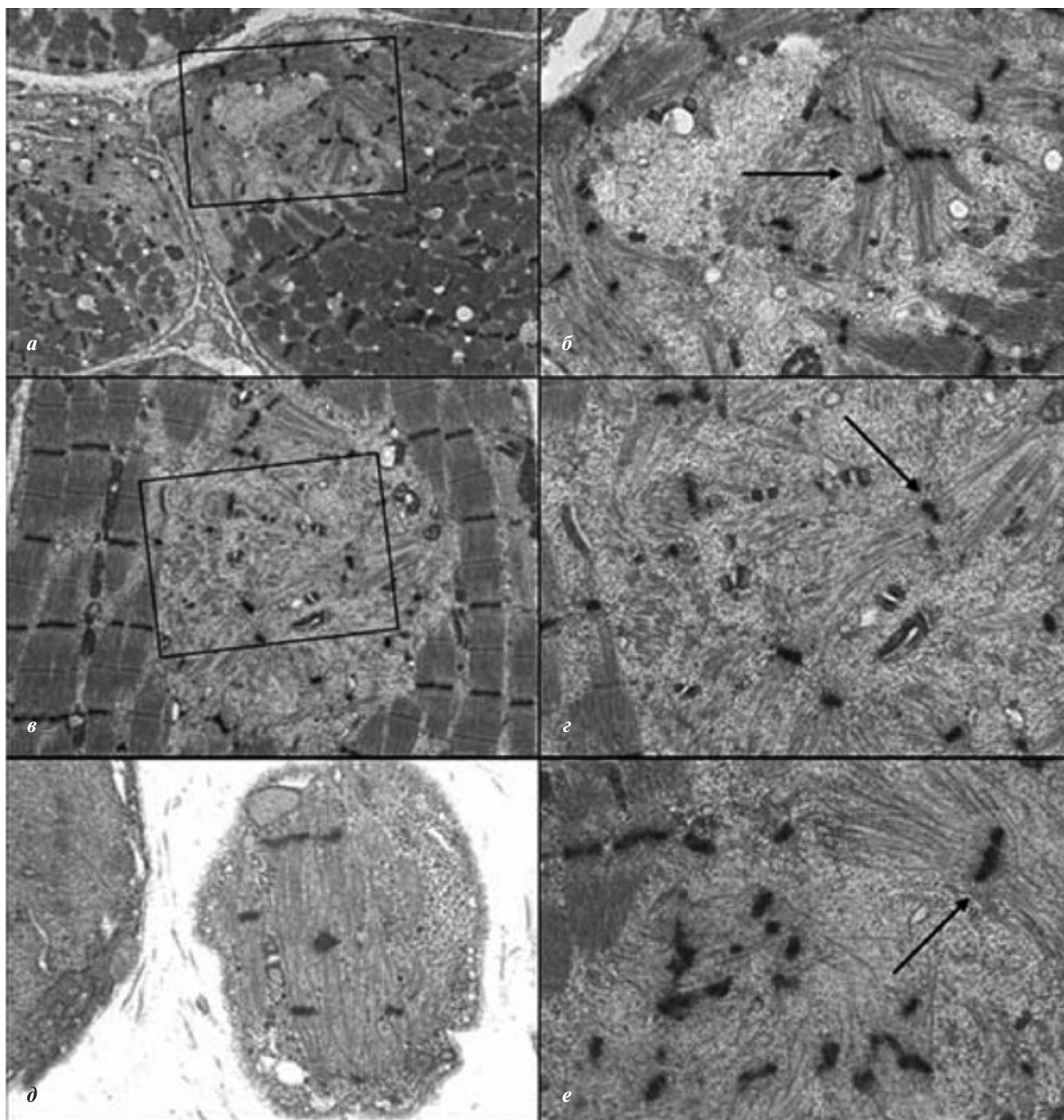


Рис. 5. Ультратонкие срезы мышечной биопсии двух новорожденных с изначально не обнаруженной патологией, аномалия была выявлена исключительно при электронной микроскопии. У 1-го (а, б, в, г) и 2-го (д, е) пациентов, патоморфологические характеристики идентичны: присутствие протяженных областей со значимой структурной перестройкой в виде появления маленьких сегментов разделенных саркомеров, из которых протягиваются тонкие филаменты (создающие впечатление «маленьких бабочек»), и присутствием множества мини-нитей. Молекулярно-генетическое исследование у этих младенцев позволило исключить гены *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1* (молекулярный анализ проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль)

ными [11, 12]. В то же самое время большой размер гена *NEB* (183 экзона) и сложность его полного анализа служат поводом для начала молекулярно-генетических исследований в области других, часто затронутых генов, например *ACTA1* (7 экзонов), кодирующего

скелетный α -актин. Последний ответствен приблизительно за 20–25 % описанных случаев. Большинство мутаций в *ACTA1* являются гетерозиготными *de novo*, т. е. аутосомно-доминантными. В то же время описаны случаи, связанные с *ACTA1* аутосомно-рецессивного

или мозаичного типа наследования [13–15]. На сегодняшний день известно более 180 различных мутаций *ACTA1* [16].

Клиническая картина и патоморфологические данные могут помочь в первоочередном выборе анализируемого гена. В действительности мутации гена *ACTA1* ответственны за более чем 50 % немалиновых миопатий, имеющих врожденный тяжелый фенотип, и в большинстве случаев наблюдают внутриклеточные палочки и/или накопление тонких филаментов (актинопатия) [17, 18]. Исследование гена *TPM3*, кодирующего медленный α -тропомиозин, должно быть осуществлено в случае, если в мышечном биоптате нити выявляются только в мышечных волокнах 1-го типа или наблюдается диспропорция размера волокон. Мутации *TPM3* ответственны за 2–3 % случаев, особенно при доминантных формах. Мутации гена *TPM2*, кодирующего β -тропомиозин, согласно данным исследований вовлечены в 3–4 % случаев. Их также стоит брать в расчет, в частности в доминантных или спорадических случаях. Наличие такой структурной аномалии мышечных волокон, как «колпачок» (от англ. *cap*), может говорить о необходимости анализа генов *TPM2*, *TPM3* и *ACTA1*. Преобладание относительно гипертрофированных волокон 1-го типа, сочетающееся с атрофией волокон 2-го типа, наблюдается в случае мутации гена *KBTBD13* [19].

Немалиновые миопатии, ассоциированные с мутациями гена *TNNT1*, кодирующего медленный тропонин Т, встречались лишь в популяции амишей. Редкая форма немалиновой миопатии, связанная с мутациями гена *CFL2*, кодирующего кофилин-2, была описана лишь в одной семье [20, 21].

Генетическая природа большого числа случаев немалиновых миопатий по-прежнему остается неизвестной и оценивается в 50 % как по нашим данным, так и по результатам обширных исследований. Таким образом, необходимо идентифицировать новые гены, ответственные за эти миопатии. Крайне специфичная патоморфологическая картина немалиновой миопатии, для которой все известные гены были исключены, представлена на рис. 6.

Магнитно-резонансное исследование мышц при немалиновой миопатии

Селективное поражение разных мышечных групп формирует определенный паттерн при магнитно-резонансном исследовании, что помогает при выборе генетического анализа после того, как диагноз немалиновой миопатии поставлен по результатам мышечной биопсии [22]. Немалиновая миопатия в результате мутаций гена *ACTA1* может проявляться диффузным поражением мышц бедер и передней группы мышц голени при относительной сохранности икроножных

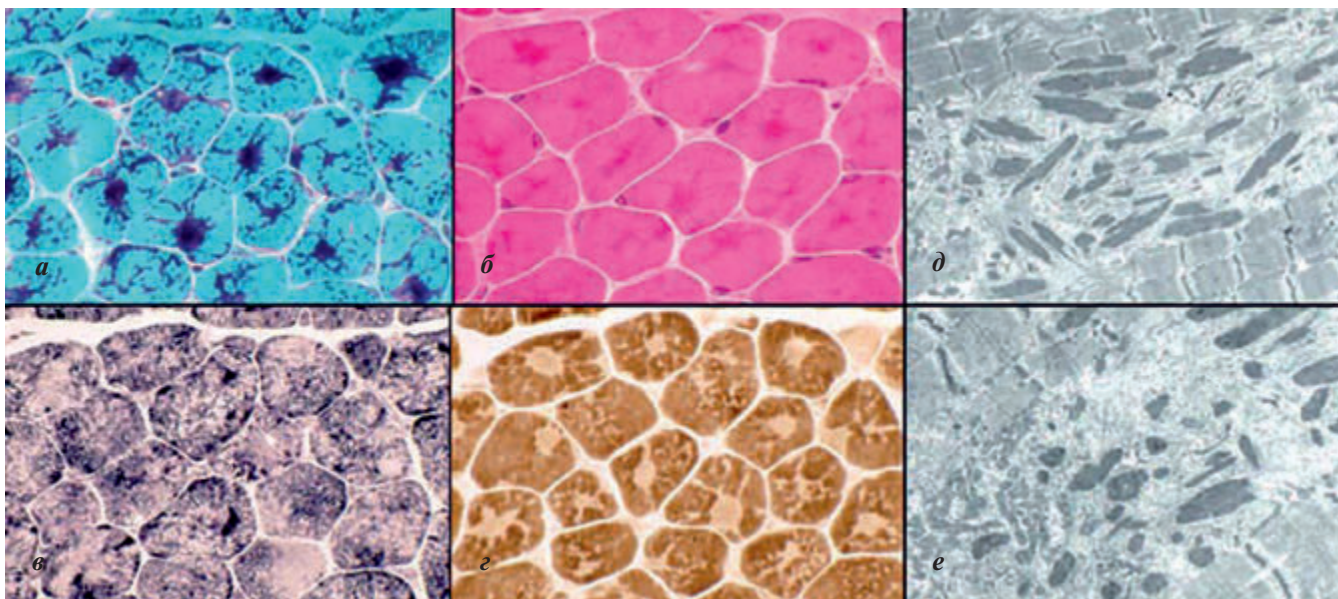


Рис. 6. Немалиновая миопатия без подтвержденной генетической аномалии: патология генов *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *KBTBD13*, *RYR1* и *SEPN1* была исключена. Серию криостатных срезов скелетной мышцы, указывающие на нитевидные скопления с регулярностью расположенные в центральных зонах волокон и тонко очерченных в саркоплазме, окраска трихромом по Гомори (а) и гематоксилин-эозином (б). При оксидативных методиках наблюдаются множественные нерегулярности в межмиофибрилярном пространстве (в). При воздействии миофибрилярной АТФазы эти же зоны лишены ферментативной активности (г). Ультраструктурный анализ подтверждает наличие скоплений ретикулума и большое количество митохондрий (е). Такая патоморфологическая картина была ранее описана проф. Michel Fardeau как немалиновая миопатия центрального стержня – *Central-rod myopathy* (молекулярный анализ проф. Niguel Laing, Перт; д-ра Carina Wallgren-Peterson, Хельсинки; проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль; д-ра Pascal Richard, Париж; д-ра Lev Goldfarb, Бемесда)

мышц. Форму, связанную с мутациями *NEB*, характеризует иная селективность мышечного поражения, зависящая от тяжести симптоматики. В доброкачественных случаях могут наблюдаться полная сохранность бедренных мышц и исключительно избирательная вовлеченность передней большеберцовой мышцы и камбаловидных мышц. При умеренной тяжести поражения затронуты преимущественно прямые мышцы бедра, наружная широкая мышца бедра и мышцы, берущие начало от седалищной кости и прикрепляющиеся к большеберцовой кости (семимембранозная, семитендинозная и двуглавая мышцы бедра), также отмечается диффузная вовлеченность камбаловидных и передних большеберцовых мышц. Для других генетически идентифицированных случаев немалиновой миопатии специфический паттерн мышечного поражения не описан.

Терапевтические подходы

На сегодняшний день терапия для пациентов с немалиновой миопатией не разработана. В то же время правильная курация больных с данным видом патологии мышц показала свою эффективность [23]. К вспомогательной механической вентиляции и питанию через назогастральный зонд систематически прибегают с момента рождения у новорожденных с врожденными тяжелыми формами заболевания, что позволяет в некоторых случаях преодолеть крайне тяжелый начальный период. У более взрослых детей необходимо обеспечить контроль за дыхательными функциями, сбалансированным питанием и практиковать адаптированные обучающие уроки. Сколиоз, часто развивающийся у данной категории пациентов, требует хирургического вмешательства. Адаптированные ортопедические манипуляции благоприятно сказываются на качестве жизни больных.

Продолжаются многочисленные попытки, обнадеживающие в плане возможных терапевтических подходов. Так, экспериментальные данные, основанные на первых наблюдениях пациентов-носителей рецессивных мутаций гена *ACTA1* (в частности, нулевые мутации), выявили отсутствие в скелетных мышцах α -актина, но в то же время — наличие у них сверхэкспрессии сердечного актина [16, 24, 25]. Эти предварительные исследования позволили предположить: пациентам с нулевой мутацией *ACTA1* в качестве лечения может быть предложена альтернативная изоформа актина, например сердечный актин. Напомним, что сердечный актин является изоформой актина скелетных мышц плода и в норме присутствует до рождения, позднее не экспрессируясь. Некоторые исследователи, в частности Niguel Laing и Kristen Nowak, ведут работы на *knock-out*-мышцах с гомозиготными мутациями гена *ACTA1* [26]. Текущие результаты вселяют надежду и оптимизм.

Немалиновые миопатии: пограничные формы

Немалиновые миопатии охватывают не только формы, связанные с генами, кодирующими филаментные белки саркомеров: необходимо также учитывать немалиновую миопатию центрального стержня (*Core-rod myopathy*) в рамках генетических поражений и немалиновую миопатию с поздним дебютом (*late-onset rod myopathy*) в рамках негенных поражений.

Немалиновая миопатия центрального стержня (*Core-rod myopathy*) — относительно редкая врожденная миопатия, характеризующаяся присутствием отчетливых стержней (*cores*) и нитей (*rods*) определенной локализации в одном или в разных мышечных волокнах. Процент волокон, содержащих данные структуры, у пациентов сильно варьирует, в том числе и у членов одной семьи. Такая ассоциация *core-rod* была обнаружена в достаточно ограниченном кругу семей с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, а также в изолированных случаях. Симптоматика крайне вариабельна. Обнаружено большое разнообразие в возрасте, когда проявляются первые признаки заболевания. Клиническая картина может быть предельно тяжелой и проявляться акинезией плода, но может быть и умеренной в виде генерализованной мышечной слабости или слабости, преобладающей в проксимальных или дистальных отделах нижних конечностей.

Большинство случаев миопатии *core-rod* вызвано аутосомно-доминантными или аутосомно-рецессивными мутациями в гене *RYR1*, кодирующего рецептор риадина скелетной мышцы [27–29]. Мутации в гене *NEB* были обнаружены у 1 пациента с аутосомно-рецессивным наследованием [30]. Кроме того, нити и дезорганизованные участки, похожие на *core*, были обнаружены у 1 пациента с гетерозиготной мутацией в гене *ACTA1* [22], у пациентов с аутосомно-рецессивными мутациями в гене *CFL2* [21] и у пациентов с доминантными мутациями в гене *KBTD13* [19]. Эти последние данные подтверждают факт генетической гетерогенности группы *core-rod*-миопатий.

Немалиновые миопатии с поздним дебютом. Как и при других врожденных структурных миопатиях, случаи с поздним дебютом также были выявлены после описания основных форм, в частности в ходе исследования семейных случаев [31]. При этом возрастающее число описаний поражает присутствием специфичной симптоматики. Так, в начале 1990-х годов мы наблюдали пациентку 30 лет с очень необычным двигательным дефицитом с «падающей» (свисающей) головой вследствие выраженной слабости шейных мышц и крайне быстрым прогрессированием проксимальной мышечной слабости, которая привела ее к инвалидному креслу в течение нескольких месяцев. Примечательным было наличие в крови аномального иммуноглобулина (цепь лямбда), что заставляло предполагать



138-й «круглый стол» ENMC по немалиновым миопатиям (20–22 мая 2005 г., Наарден, Нидерланды), организованный Nigel Laing (Перт) и Carina Wallgren-Pettersson (Хельсинки) с участием Alan Beggs (Бостон), Olli Carpen (Хельсинки), Kati Donner (Хельсинки), Hans Goebel (Майнц), Claudio Graziano (Болонья), Edna Hardeman (Сидней), Biljana Ilkovski (Сидней), Anthony Kee (Сидней), Martin Lammens (Неймеген), Vilma-Lotta Lehtokari (Хельсинки), Pradeep Luther (Лондон), Steve Marston (Лондон), Kathy North (Сидней), Kristen Nowak (Перт), Katarina Pelin (Хельсинки), Norma Beatriz Romero (Париж), Caroline Sewry (Освестри и Лондон), Lars-Eric Thornell (Умеа), Andoni Urtizberea (Париж)

не генетический, а воспалительный генез нервно-мышечного поражения.

Последний случай был схож с наблюдением наличия нитевидных скоплений в мышечных волокнах лиц-носителей ВИЧ [32]. В серии наблюдений 71 пациента со спорадической немалиновой миопатией с поздним дебютом [33] 11 больных страдали ВИЧ и 12 — моноклональной гаммапатией. Стоит отметить, что в первом описании, представленном A.G. Engel [34], 2 из 3 пациентов имели одинаковую гаммапатию. Все эти случаи объединяет плохой прогноз. Большинство пациентов погибает через год после постановки диагноза.

Первые попытки лечения кортизоном и иммуносупрессорами 5 пациентов не дали достоверных положительных результатов. Два недавних наблюдения позволяют рассчитывать на лучшее благодаря сочетанному лечению иммуносупрессорами и трансплантацией аутологичных стволовых клеток [35, 36]. В обоих случаях значительное функциональное восстановление было достигнуто в течение нескольких месяцев. Наблюдаемая нами пациентка 63 лет, которая изначально не могла обходиться без инвалидного кресла, через 18 мес лечения достигла уровня самостоятельной двигательной активности с исчезновением моноклональной гаммапатии. Такое же благоприятное течение

наблюдалось нашими нидерландскими коллегами через 15 мес лечения у пациента 38 лет: исчезновение (как и в нашем случае) моноклональной гаммапатии и нитевидных скоплений в мышечном биоптате.

Данные наблюдения подтверждают приобретенный, а не генетический характер подобных немалиновых миопатий с поздним дебютом, а также их подверженность лечению.

Заключение

Немалиновая миопатия является одной из самых частых врожденных миопатий и характеризуется присутствием в мышечных волокнах включений в виде нитей или палочек. Клиническая картина и тяжесть заболевания существенно варьируют в каждом случае, что проявляется формами как с дебютом в детском возрасте, так и с очень тяжелой симптоматикой в антенатальном периоде. Симптоматика и патоморфологические характеристики помогают в выборе анализа гена на предмет мутации. В настоящее время известно 7 мутаций, ответственных за немалиновую миопатию: *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2* и *KBTD13*. Патогенетического лечения для данного вида миопатий не разработано, однако последние исследования в этой области показывают обнадеживающие результаты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Shy G.M., Engel W.K., Somers J.E. et al. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 1963;86:793–810.
2. Conen P.E., Murphy E.G., Donohue W.L. Light and electron microscopic studies of "myogranules" in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can Med Assoc J* 1963;89:983–6.
3. Fardeau M., Tome F. Congenital myopathies, in *Myology*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1994, p. 1487–532.
4. North K.N. In: *Myology*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York, 2004.
5. Laing N.G., Wilton S.D., Akkari P.A. et al. A mutation in the alpha tropomyosin gene TPM3 associated with autosomal dominant nemaline myopathy NEM1. *Nat Genet* 1995;10(2):249.
6. Pelin K., Hilpelä P., Donner K. et al. Mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(5):2305–10.
7. Ryan M.M., Schnell C., Strickland C.D. et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;50(3):312–20.
8. Bertini E., Burghes A., Bushby K. et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11–13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005;15(11):802–16.
9. Olivé M., Goldfarb L.G., Lee H.S. et al. Nemaline myopathy type 6: clinical and myopathological features. *Muscle Nerve* 2010;42(6):901–7.
10. Ilkovski B., Cooper S.T., Nowak K. et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the muscle alpha-skeletal-actin gene. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1333–43.
11. Pelin K., Donner K., Holmberg M. et al. Nebulin mutations in autosomal recessive nemaline myopathy: an update. *Neuromuscul Disord* 2002;12(7–8):680–6.
12. Lehtokari V.L., Pelin K., Sandbacka M. et al. Identification of 45 novel mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Hum Mutat* 2006;27(9):946–56.
13. Nowak K.J., Wattanasirichaigoon D., Goebel H.H. et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;23(2):208–12.
14. Sparrow J.C., Nowak K.J., Durling H.J. et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):519–31.
15. North K.N., Laing N.G. In: *The Sarcomere and skeletal muscle disease*. Vol. 642. Springer Science + Business Media. New York, 2008; p.15–27.
16. Laing N.G., Dye D.E., Wallgren-Pettersson C. et al. Mutations and polymorphisms of the skeletal muscle alpha-actin gene (*ACTA1*). *Hum Mutat* 2009;30(9):1267–77.
17. Goebel H.H., Anderson J.R., Hübner C. et al. Congenital myopathy with excess of thin myofilaments. *Neuromuscul Disord* 1997;7(3):160–8.
18. Schröder J.M., Durling H., Laing N. Actin myopathy with nemaline bodies, intranuclear rods, and a heterozygous mutation in ACTA1 (Asp154Asn). *Acta Neuropathol* 2004;108(3):250–6.
19. Sambuughin N., Yau K.S., Olivé M. et al. Dominant mutations in KBTBD13, a member of the BTB/Kelch family, cause nemaline myopathy with cores. *Am J Hum Genet* 2010;87(6):842–7.
20. Johnston J.J., Kelley R.I., Crawford T.O. et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):814–21.
21. Agrawal P.B., Greenleaf R.S., Tomczak K.K. et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):162–7.
22. Jungbluth H., Sewry C.A., Brown S.C. et al. Mild phenotype of nemaline myopathy with sleep hypoventilation due to a mutation in the skeletal muscle alpha-actin (ACTA1) gene. *Neuromuscul Disord* 2001;11(1):35–40.
23. Wallgren-Pettersson C., Pelin K., Nowak K.J. et al. Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle alpha-actin. *Neuromuscul Disord* 2004;14(8–9):461–70.
24. Muntoni F., Valero de Bernabe B., Bittner R. et al. 114th ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (CMD) 17–19 January 2003, Naarden, The Netherlands: (8th Workshop of the International Consortium on CMD; 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project GENRE). *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):579–88.
25. Nowak K.J., Sewry C.A., Navarro C. et al. Nemaline myopathy caused by absence of alpha-skeletal muscle actin. *Ann Neurol* 2007;61(2):175–84.
26. Ravenscroft G., Jackaman C., Bringans S. et al. Mouse models of dominant ACTA1 disease recapitulate human disease and provide insight into therapies. *Brain* 2011;134(Pt 4):1101–15.
27. Monnier N., Romero N.B., Lemale J. et al. An autosomal dominant congenital myopathy with cores and rods is associated with a neomutation in the *RYR1* gene encoding the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2599–608.
28. Scacheri P.C., Hoffman E.P., Fratkin J.D. et al. A novel ryanodine receptor gene mutation causing both cores and rods in congenital myopathy. *Neurology* 2000;55(11):1689–96.
29. Hernandez-Lain A., Husson I., Monnier N. et al. De novo *RYR1* heterozygous mutation (I4898T) causing lethal core-rod myopathy in twins. *Eur J Med Genet* 2011;54(1):29–33.
30. Romero N.B., Lehtokari V.L., Quijano-Roy S. et al. Core-rod myopathy caused by mutations in the nebulin gene. *Neurology* 2009;73(14):1159–61.
31. Engel W.K., Oberc M.A. Abundant nuclear rods in adult-onset rod disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975;34(2):119–32.
32. Dalakas M.C., Pезeshkpour G.H., Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;317(25):1602–3.
33. Chahin N., Selcen D., Engel A.G. Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 2005;65(8):1158–6.
34. Engel A.G. Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin Proc* 1966;41(11):713–41.
35. Benveniste O., Laforet P., Dubourg O. et al. Stem cell transplantation in a patient with late-onset nemaline myopathy and gammopathy. *Neurology* 2008;71(7):531–2.
36. Voermans N.C., Minnema M., Lammens M. et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy effectively treated by melphalan and stem cell transplant. *Neurology* 2008;71(7):532–4.

Травматические повреждения плечевого сплетения: современные способы хирургической коррекции. Часть II. Тактика лечения повреждений плечевого сплетения

М.Л. Новиков, Т.Э. Торно

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

Контакты: Михаил Леонидович Новиков novik6923@gmail.com

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

В части I была подробно описана анатомия ПС, рассматривались основные механизмы его повреждения, была дана их современная классификация (Нервно-мышечные болезни 2012;4:19–27).

В части II рассматриваются возможные варианты лечения пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи: определение показаний для консервативного или хирургического лечения, предоперационное ведение, реабилитационное лечение. Подробно разбираются тактика и техника первичных хирургических реконструкций.

Ключевые слова: плечевое сплетение, спинномозговые нервы, электромиография, миелография, электростимуляция, кинезиотерапия

Traumatic injuries of brachial plexus: present methods of surgical treatment Part II. Treatment policy for brachial plexus injuries

M.L. Novikov, T.E. Torno

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

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

Part I describes the anatomy of BP in detail, considers the main mechanisms of its injuries, and gives their current classification (Nervno-Myshechnye Bolezni (Neuromuscular Diseases) 2012;4:19–27).

Part II presents the author's approach to treatment of brachial plexus injuries according to the type of lesion and period of denervation: nonoperative methods; rehabilitation; preoperative management; indications for surgical treatment. The tactics and techniques of primary brachial plexus reconstructions are discussed in detail.

Key words: brachial plexus, spinal nerves, electromyography, myelography, electrostimulation, kinesiotherapy

Вопрос тактики ведения пациентов с повреждением плечевого сплетения (ПС) неоднозначный, требующий учета многих факторов и вызывающий определенные дискуссии в среде специалистов, которые занимаются этой патологией.

Консервативное лечение. В случаях, когда нет признаков отрыва корешков C5–T1 от спинного мозга или нейропраксии, целесообразна активно-выжидательная тактика, которую иногда называют «жди и смотри». С первых дней после травмы, если не препятствуют сопутствующие повреждения, необходимо проводить разработку пассивных движений во всех суставах конечности, где отсутствуют активные движения. Мы не будем останавливаться на деталях медикаментозного лечения, которое при повреждениях нервов и ПС носит преимущественно патогенетический и симптоматический характер и направлено на улучшение процес-

сов метаболизма, уменьшение ишемических и воспалительных явлений, болевого синдрома, а уделим внимание вопросам физиотерапии, кинезиотерапии и лечебной физкультуры (ЛФК).

Кинезиотерапия и ЛФК. В остром периоде необходимо избегать дополнительного натяжения поврежденного ПС в течение 3–4 нед. Для этого должно быть запрещено отведение плеча. При этом пациенты не должны терять время в ожидании восстановления функции, которое может никогда не наступить. Необходимо поощрять пассивные и активные движения в локтевом суставе, запястье и кисти. Если они парализованы, выполняется корригирующее шинирование кисти. Необходимо всеми силами предотвращать экстензионную установку в пястно-фаланговых суставах и приводящую контрактуру в первом межпальцевом промежутке.

Лечебная гимнастика включает лечение положением, специальные упражнения для мышц шеи с целью улучшения лимфооттока, пассивные движения во всех суставах конечности, при появлении самопроизвольных движений – активные упражнения со строго индивидуальным дозированием постепенно увеличиваемых физических нагрузок.

Физиотерапия. Физиотерапевтические процедуры выбираются с учетом срока заболевания, возраста пациента, сопутствующей патологии. Могут быть использованы электрофорез различных комбинаций лекарственных веществ, синусоидально-модулированные токи, ультразвук и ток д'Арсонваля по ходу нервных стволов. По завершении стационарного этапа лечения амбулаторно либо в условиях санатория применяют парафиновые, озокеритовые или грязевые аппликации.

Электростимуляция парализованных мышц. Мышцы, находящиеся в состоянии денервации, через 3–4 мес подвергаются атрофии, а через 1–1,5 года необратимо дегенерируют. К этому особенно чувствительна собственная мускулатура кисти. Темпы перерождения мышечных волокон могут быть замедлены посредством электрической стимуляции. Электростимуляция парализованных мышц на всех этапах лечения является важнейшим моментом восстановительной терапии. Она восполняет функциональный дефицит внутрисегментной импульсации, улучшая трофику и микроциркуляцию в мышечной ткани и нервных стволах, сохраняя синаптический аппарат денервированной мышцы и предотвращая ее атрофию. Электростимуляция мышц должна быть направлена на все парализованные мышцы и проводиться ежедневно. Параметры используемых токов на денервированных и реиннервированных мышцах отличаются и подбираются индивидуально. Электростимуляция может проводиться в течение многих месяцев – до наступления реиннервации стимулируемых мышц. Ее проводят до тех пор, пока она не будет мешать профессиональной или образовательной активности пациента. Следует помнить, что функциональный результат определяется не тем, стимулировались мышцы или нет, а качеством спонтанного или хирургического восстановления снабжающих их нервов.

Определение показаний и сроки проведения хирургического лечения

Показания и сроки проведения хирургического лечения при повреждениях ПС (ППС) зависят от локализации и тяжести поражения. При положительной динамике в виде продвижения знака Тинеля в дистальном направлении, восстановления функции проксимально расположенных мышц от операции следует воздержаться и продолжать динамическое наблюдение с детальным клиническим обследованием и проведением электромиографии (ЭМГ). Полнота восстанов-

ления функции будет определяться расстоянием от места повреждения нерва до мышц, которые в состоянии денервации через 3–4 мес. подвергаются атрофии, а через 1–1,5 года необратимо дегенерируют. Особенно чувствительна к денервации собственная мускулатура кисти. При II–III степенях повреждения знак Тинеля обычно появляется на 2–3-й неделе после травмы. Его локализация должна смещаться в дистальном направлении по 1мм в день, так же как и при аналогичных повреждениях других нервов. Например, динамика восстановления движений при ППС после вывиха плеча обычно следующая. Первыми появляются активные сокращения ключичной порции большой грудной мышцы, затем – грудино-реберной. Следующими восстановившими функцию будут большая круглая и надостная мышцы. Позже (через 3–4 мес после повреждения) активизируются двуглавая мышца плеча и подостная мышца. В некоторых случаях последняя восстанавливается медленнее, так как надлопаточный нерв может быть дополнительно сдавлен или поврежден на уровне ости лопатки, которую он пересекает, проходя в подостную ямку. Если восстановилась функция мышц, иннервируемых верхним стволом сплетения, а надостной и подостной мышц – нет, следует заподозрить повреждение надлопаточного нерва краем вырезки лопатки или сопутствующее повреждение ротационной манжеты плеча.

При III степени повреждения по Sunderland восстановление функции задней порции дельтовидной мышцы может произойти между 3-м и 9-м месяцем. Однако отсрочка операции до 7–9-го месяцев может привести к частичной или полной дегенерации мышечных волокон, что существенно снижает эффективность хирургического лечения ПС. Особенно это касается случаев повреждений с вовлечением нижнего ствола ПС, формирующих его C8 и T1 спинальных нервов (паралич Дежерин–Клюмпке или тотальный паралич), когда операция, выполненная через 6 мес, дает слабую надежду на удовлетворительное восстановление функции мышц предплечья, а следовательно, и простых видов захвата кисти. Лучшего результата можно достичь, предприняв реконструкцию ПС в сроки 3–4 мес после повреждения. При вовлечении только верхнего ствола и среднего (C5, C6 и C7) операция может быть эффективной, даже если она выполнена через 11–12 мес, особенно при условии предоперационной и послеоперационной электростимуляции парализованных мышц. Вторичные хирургические процедуры на мышцах, сухожилиях, суставах, костях могут быть эффективны спустя несколько лет после повреждения при наличии достаточного объема пассивных движений в суставах.

Хирургическое лечение повреждений ПС

Эволюция хирургических процедур в лечении больных с травматическими ППС прошла путь от ампутации пострадавшей конечности до сложных мик-

твенных мышц кисти. Локтевой нерв может быть взят как островковый или как свободный лоскут на одной из возможных сосудистых ножек, образованных ветвями плечевых сосудов, отходящими в средней или верхней трети плеча. Пластика нервов выполняется только с использованием микрохирургической техники. Трансплантаты вшивают между отдельными пучками или группами пучков нерва атравматическими иглами с полипропиленовой или нейлоновой нитью 9-0 или 10-0 (рис. 1). Обычно накладывается по 3–4 шва с каждой стороны трансплантата в зависимости от его диаметра. Во время межпучковой пластики крупных нервов множественными ауто трансплантатами для повышения точности сопоставления пучков и увеличения скорости самой процедуры мы используем биологический клей.

Перемещение нервов (ПН). Суть этой техники состоит в сшивании центрального отрезка донорского нерва с периферическим отрезком поврежденного. Она широко используется при отрывах корешков от спинного мозга. В случаях множественных отрывов спинномозговых нервов с тотальным параличом конечности ПН является единственной альтернативой ампутации. Оно стало особенно популярно в последние годы и существенно улучшила результаты хирургического лечения ППС. Интересен тот факт, что данная техника была разработана в первой половине прошлого века при участии выдающегося отечественного нейрохирурга А.С. Лурье, который не только предложил конкретные способы ПН, но, что более важно, сформулировал концепцию использования ПН дистальнее зоны повреждения [8]. Он назвал эту технику «невротизация». В литературе этот термин нередко используется как синоним ПН. Невротизация двигательных ветвей ПС в непосредственной близости от парализованной мышцы позволяет эффективно использовать сравнительно небольшое число донорских аксонов, сокращает время от момента операции до реиннервации мышцы с 8–18 до 2–6 мес, предотвращая их дегенерацию. Это расширяет показания к дистальным перемещениям нервов при ППС без отрыва корешков, когда реконструкция ПС выполняется спустя 6 и более месяцев после травмы (рис. 2).

После реиннервации мышц аксонами нового донорского нерва выполнение активных контролируемых движений требует обучения пациента новому двигательному стереотипу. В качестве донорских используются межреберные (рис. 3), добавочный, диафрагмальный нервы и ветви шейного сплетения со стороны повреждения, латеральный грудной и 7-й спинномозговой нервы с противоположной повреждению стороны. Перемещения могут выполняться и внутри самого поврежденного плечевого сплетения, от проксимального отрезка разорванного ствола к стволам или нервам, образованным оторванными спинномозговыми нервами [8–15]. При значительной

удаленности донорского нерва от реципиентного могут быть использованы ауто нервные трансплантаты. Однако последней ситуации необходимо избегать, отдавая предпочтение прямому шву между перемещаемым и воспринимающим нервами.

Стратегия и тактика операций на ПС

Использование вышепредставленных техник позволяет существенно улучшить функцию верхней конечности даже в случаях тяжелых ППС. Результат операции определяется главным образом не уровнем владения специалистом той или иной техникой, а выбором правильного сочетания этих хирургических приемов. Этот выбор основывается на максимально

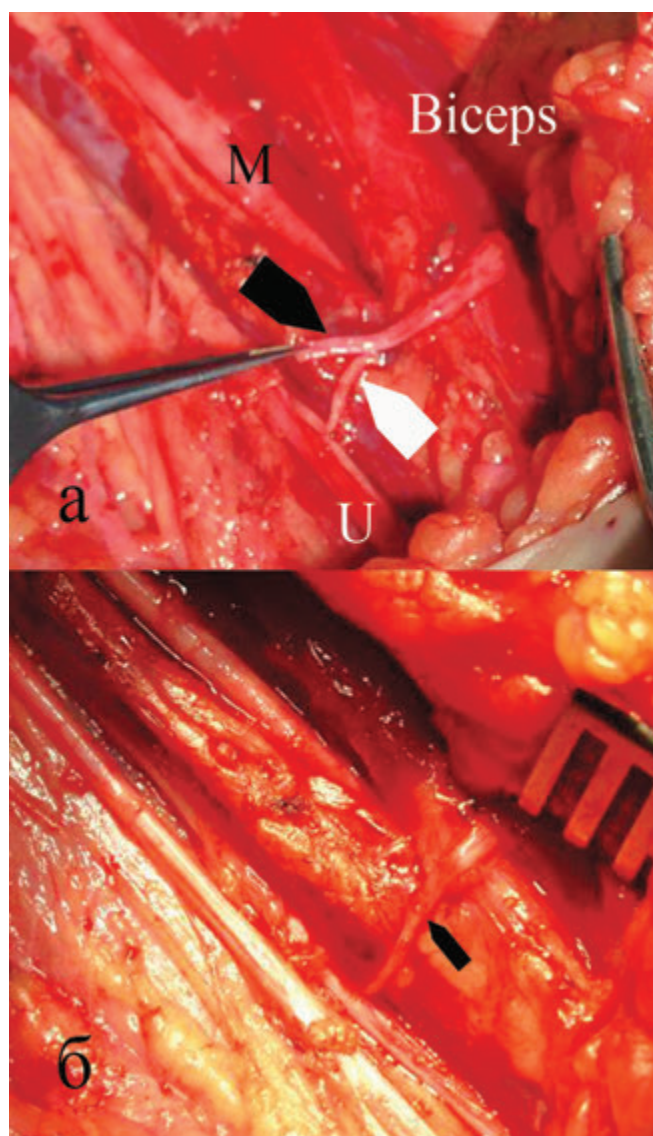


Рис. 2. Операция Oberlin: а – подготовленные для микрохирургического шва «конец-в-конец» ветвь МК-нерва к двуглавой мышце (черная стрелка) и пучок локтевого нерва (белая стрелка); М – средний нерв, U – локтевой нерв; б – шов, соединяющий нервы (черная стрелка)

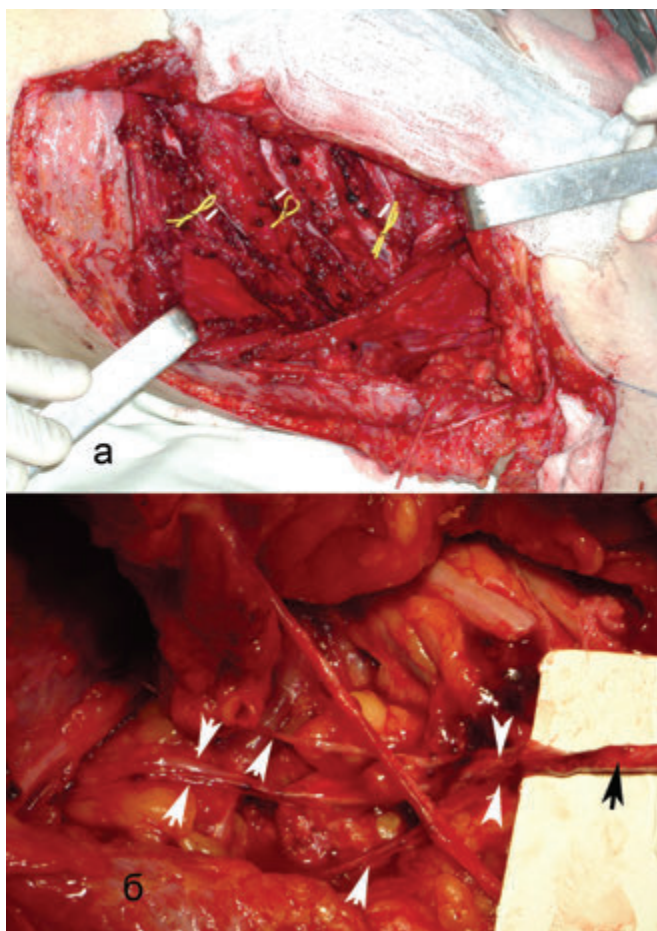


Рис. 3. Доступ и мобилизация межреберных нервов: а – 4 нерва взяты на сосудистые петли-держалки (желтые), мобилизованы и отсечены на уровне срединной ключичной линии; б – межреберные нервы переведены в подкожную область (белые стрелки) и сшиты с МК-нервом (черная стрелка)

объективной оценке локализации и распространенности повреждения, функционального состояния элементов ПС. Последнее достигается тщательной до- и интраоперационной диагностикой. Поэтому во всех случаях первичных реконструкций мы осуществляем доступ к надключичному отделу, где чаще всего и локализовано повреждение. В большинстве случаев доступ осуществляется и к подключичному отделу. Правильный прогноз восстановления функции отдельных мышц или их групп дает возможность наиболее рационального использования имеющихся источников аксонов, будь то культы спинальных нервов или донорские нервы. Мы представим нашу тактику и подходы в зависимости от характера ППС, времени, прошедшего после травмы, и степени вторичных изменений, таких как контрактуры суставов и дегенерация мышц. Начиная с 2004 г. мы не выполняем полные «анатомические» реконструкции, при которых аутонервные трансплантаты располагаются точно на месте дефекта нерва после иссечения рубца. Мы располагаем ауто-

трансплантаты между проксимальными культями спинальных нервов, перемещаемыми донорскими нервами, и проксимальными отделами нервов, которые определены как главные цели для реконструкции.

С5, С6 или верхний ствол ПС

При тракционном механизме повреждение верхнего ствола ПС, как правило, распространяется проксимальнее отхождения надлопаточного нерва. Надостная мышца – главная в обеспечении отведения плеча. Подостная мышца отвечает за наружную ротацию. Дельтовидная мышца также парализована при этом варианте повреждения. Изолированный паралич дельтовидной мышцы не приводит к существенному ограничению объема активных движений в плечевом суставе. Парализованы двуглавая и плечевая мышцы, поэтому отсутствует активное сгибание в локте. Пле-

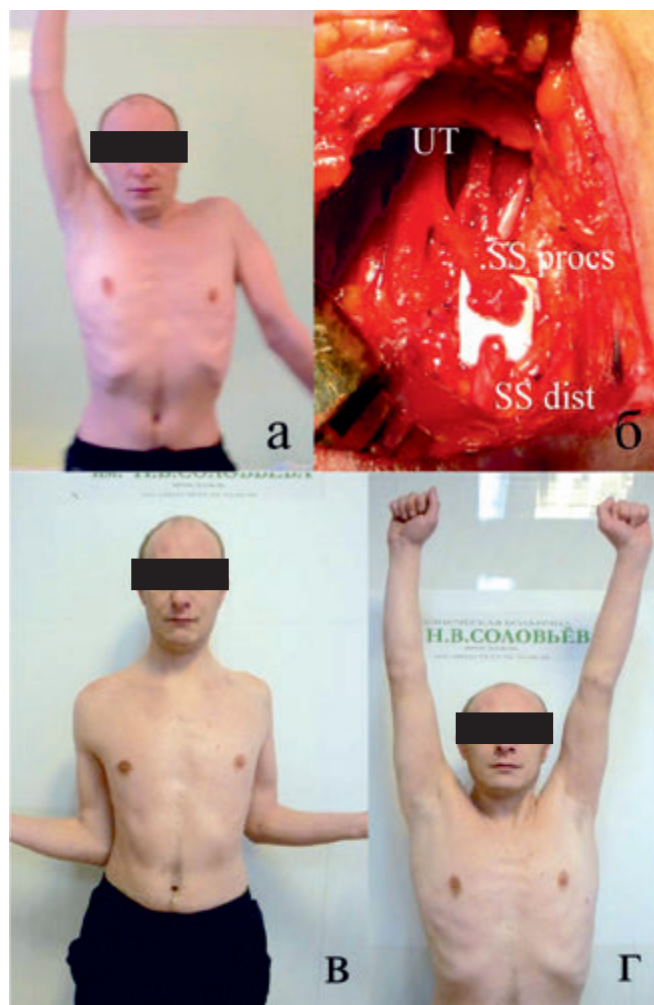


Рис. 4. Клиническое наблюдение 1: а – пациент с повреждением надлопаточного нерва (SS) вследствие ножевого ранения шеи до операции; б – фрагмент операции, проведенной через 14 дней: верхний ствол ПС (UT), проксимальный (SS procs) и дистальный (SS dist) отрезки нерва; в, г – пациент с полностью восстановленной функцией через 1 год после наложения шва нерва

челувекая мышца и мышцы передней группы предплечья только у немногих пациентов способны обеспечить сгибание в локте с силой М3.

Таким образом, главные цели реконструкции в порядке важности можно расположить следующим образом:

- двигательная порция МК-нерва или его ветви к двуглавой и плечевой мышцам, надлопаточный нерв.
- подмышечный нерв.

В случае адекватного сокращения ромбовидных мышц в ответ на прямую электростимуляцию отходящего от С5 тыльного лопаточного нерва и передней зубчатой мышцы в ответ на стимуляцию ветви С6 к длинному грудному нерву, наличия в срезе С5 и С6 после иссечения невротомы хорошей внутривольной структуры, мы делаем вывод об их пригодности для реконструкции. Наш план для данного повреждения будет следующим:

1. Один аутонервный трансплантат между культей С5 и надлопаточным нервом.
2. Четыре аутонервных трансплантата между культей С5 и/или С6 (тот, что лучшего качества) и МК-нервом или соответствующим сегментом латерально-гучка ПС.
3. Три аутонервных трансплантата между культей С5 или С6 (тот, что остался после реконструкции МК-нерва) и подмышечным нервом.

При ненадежных культей С5, С6 или подтвержденном отрыве одного из них план был бы следующим:

1. Перемещение ветви добавочного нерва на надлопаточный с прямым их швом.
2. Перемещение одного внутривольного пучка локтевого нерва на ветку МК-нерва к двуглавой мышце (операция Oberlin), в некоторых случаях дополнительное перемещение пучка срединного нерва на ветвь МК-нерва к плечевой мышце (двойная невротизация по Oberlin).
3. Три аутонервных трансплантата между культей С5/С6 и подмышечным нервом. В случае отрыва С5 и С6 без повреждения С7 — перемещение ветви лучевого нерва к длинной головке трехглавой мышцы на ветвь подмышечного нерва к дельтовидной мышце.

С5, С6, С7 или верхний и средний стволы ПС

По причине повреждения среднего ствола трехглавая мышца, разгибатели кисти и пальцев оказываются парализованными. Появляется еще одна цель для реконструкции — лучевой нерв. Последний при множественных отрывах и дефиците донорских аксонов может вытеснить из ранее составленного плана подмышечный нерв, который не является определяющим для функции плечевого сустава. Нередко при данном варианте повреждения нижний ствол (С8, Т1) тоже страдает, хоть и в меньшей степени, поэтому сила сгибателей кисти и пальцев может быть снижена. Следует учитывать, что в будущем может возникнуть необходимость перемещения сухожилий для разгиба-

ния кисти и пальцев. Если сила сгибателей кисти снижена до М3 или М4 и при игольчатой ЭМГ локтевого и лучевого сгибателей запястья имеются признаки продолжающихся или завершившихся денервационно-реиннервационных процессов (спонтанная активность, укрупнение двигательных единиц), использование части локтевого или срединного нервов для невротизации двуглавой мышцы может существенно ослабить сгибатели кисти и пальцев, круглый пронатор. В этой ситуации предпочтение может быть отдано перемещению медиального грудного нерва на МК-нерв, при котором ослабляется только большая грудная мышца. При повреждении С5, С6 и С5—С7 на выбор варианта реконструкции существенно влияют время, прошедшее после травмы (период денервации мышц), и возраст пациента. При сроке 8—12 мес после травмы, а также у пожилых пациентов предпочтение следует отдать перемещениям нервов, выполняемым



Рис. 5. Клиническое наблюдение 2: а — пациент с повреждением С5 (отрыв), С б (разрыв) до операций; б — схема операции: перемещение ветви добавочного нерва (XI) на надлопаточный (SS), пучочка локтевого нерва (Ulnar) на ветвь МК-нерва (MC) к двуглавой мышце, 2 аутотрансплантата между С6 и подмышечным нервом (Axillar); в, г — пациент через 3 года после операции, функция восстановлена

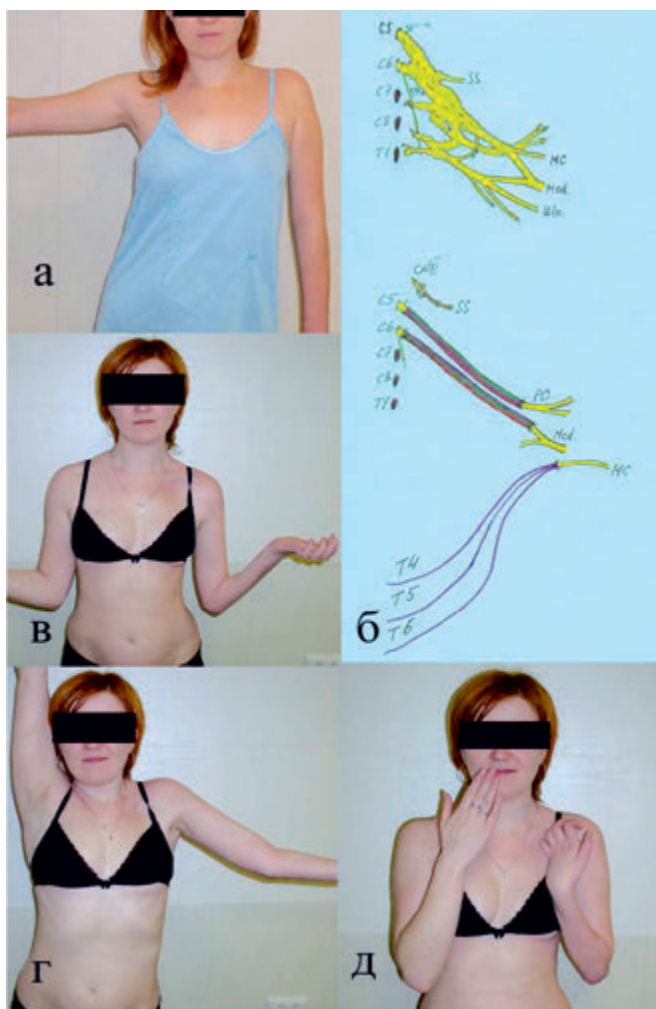


Рис. 6. Клиническое наблюдение 3: а – пациентка до операций; б – схема операции: перемещение добавочного нерва (CNXI) на надлопаточный (SS), трех межреберных нервов (Т4–6) на МК-нерв, аутонервная пластика между культей С5 и задним пучком (РС) ПС, культей С6 и латеральной ножкой срединного нерва (Med); в, г, д – пациентка через 2 года после операции, восстановлен удовлетворительный объем активного отведения и наружной ротации плеча, сгибания в локтевом суставе

в непосредственной близости от целевых мышц, после которых требуется существенно меньше времени на реиннервацию. Использование длинных (10–15 см) аутонервных трансплантатов, проведенных от культей спинальных нервов под ключицей, предпочтительнее у молодых пациентов с периодом денервации не более 7 мес.

С8–Т1 или нижний ствол ПС

При этом относительно редком варианте повреждения оказываются парализованными все сгибатели пальцев, короткие мышцы кисти, становятся невозможными все виды захвата кисти. Отсутствует чувствительность на ладонной поверхности пальцев. При отсутствии отрывов от спинного мозга восстановление чувствительности кисти – это единственное, что может дать реконструкция, выполненная непосредственно

в зоне повреждения на самом ПС (нижнем стволе). Восстановление функции сгибателей пальцев возможно только за счет перемещения нервов на уровне нижней трети плеча или локтевого сустава. Из небольшого количества имеющихся методик мы выбираем перемещение ветви МК к плечевой мышце на внутривольный пучок срединного нерва, содержащий аксоны к сгибателям пальцев. Мы не используем ветви лучевого нерва к разгибателям кисти и плечелучевой мышце, так как эти мышцы очень важны для восстановления захвата кисти посредством вторичных реконструкций. Более того, этот тот случай, когда по причине ограниченных возможностей перемещений нервов в этой зоне вторичные реконструкции являются основными в восстановлении функции кисти.

С5–Т1 или все стволы (тотальный паралич)

В случаях, когда нет отрыва корешков от спинного мозга, возможна полная реконструкция сплетения. Если имеет место обширное повреждение с отрывом нескольких корешков, как в большинстве случаев, необходимо выбирать для восстановления наиболее важные из утраченных движений и зон иннервации верхней конечности. Этот выбор должен быть реалистичным. Например, не нужно надеяться на восстановление функции собственных мышц кисти в случаях, если оторваны от спинного мозга С8–Т1 или разрушены медиальный пучок, проксимальные отделы срединного и локтевого нервов. Поэтому нами определены следующие приоритеты в восстановлении функции верхней конечности посредством первичной реконструкции ПС при тотальном параличе:

- Отведение и наружная ротация плеча.
- Сгибание в локтевом суставе.
- Разгибание кисти.
- Функция длинных сгибателей пальцев и кисти.
- Функция длинных разгибателей пальцев и кисти.

Стабильность плечевого сустава может быть обеспечена восстановлением функции надостной и подостной мышц. Для этого выполняется невротизация надлопаточного нерва дистальными отделами добавочного нерва. Одновременно могут быть получены отведение и наружная ротация плеча. Сгибание в локтевом суставе может быть достигнуто восстановлением МК нерва или его невротизацией межреберными или добавочным нервом. Перемещение С7 с противоположной стороны через кровоснабжаемый локтевой нерв на срединный может быть использовано для невротизации длинных сгибателей пальцев.

Для пациентов с отрывом от всех 5 корешков, образующих ПС, нами выбирается следующая тактика:

- Ничего не делать.
- Ампутация конечности на уровне шейки плеча.
- Использовать множественные перемещения нервов для восстановления ограниченного контроля над плечевым суставом и сгибания в локтевом суставе с до-

стижением защитной чувствительности на I–II и возможно на III пальцах. В таком случае кисть может остаться без активных движений.

Все возможности должны быть обсуждены с пациентом и его родственниками. Около 70 % пациентов с множественными отрывами корешков, особенно C7, C8 и T1, имеют выраженный болевой синдром. После реконструктивной операции на ПС у части таких пациентов боль существенно регрессирует. Мы определенно против ампутаций, если учесть хорошую перспективу достижения контроля над конечностью путем восстановления отведения плеча и сгибания в локте. Пациент должен реально оценивать возможности хирургического лечения, участвовать в социальной реабилитации. Во всех случаях ППС большое значение имеет психологическая поддержка семьи пациента.

Клинические наблюдения. Пример ППС приводится на рис. 4. Клиническое наблюдение 1: пациент А., 30 лет, в результате ножевого ранения области шеи получил открытое ППС с пересечением надлопаточного нерва.

Клиническое наблюдение 2 (см. рис. 5): пациент Б., юноша, 16 лет, получил тракционное ППС справа при

падении с мотоцикла. Клиническая картина паралича Эрба (рис. 5а). Предоперационное обследование указывало на отрыв корешков C5 от спинного мозга, разрыв C6. Пациент оперирован через 5 мес после травмы. Диагноз подтвержден интраоперационно. Выполнено перемещение ветви добавочного нерва (XI) на надлопаточный, пучочка локтевого нерва на ветвь МК-нерва к двуглавой мышце. Вшиты 2 аутотрансплантата длиной 22 см между C6 и подмышечным нервом (рис. 5б). В результате операции у больного восстановлен полный объем активных движений в плечевом и локтевом суставах. Сила сгибания в локте достигла 8 кг (рис. 5в, г).

Клиническое наблюдение 3 (см. рис. 6): пациентка В., 18 лет, в результате автоаварии получила тотальное ППС. Диагноз: разрыв C5 и C6, отрыв C7–T1. Оперирована через 3 мес после повреждения. Выполнено: перемещение добавочного нерва на надлопаточный, 3 межреберных нервов на МК-нерв, аутонервная пластика между культей C5 и задним пучком ПС, культей C6 и латеральной ножкой срединного нерва. Через 2 года после операции восстановлен удовлетворительный объем активного отведения и наружной ротации плеча, сгибания в локтевом суставе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terzis J.K., Papakonstantinou K.C. The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1097–118.
2. Merle M., Lim A. Surgical techniques: neurolysis, sutures, grafts, neurotizations. In: Gilbert A.(ed.). *Brachial plexus injuries*. Martin Dunitz, 2001. P. 51–56.
3. Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. Ed. 2nd. Churchill Livingstone. 1978.
4. Sunderland S. *Nerve injuries and repair*. Churchill Livingstone. 1991.
5. Seddon H.J. Nerve grafting. *J Bone Joint Surg* 1963;45B:447.
6. Millesi H. The nerve gap: theory and clinical practice. *Hand Clin* 1987;2:651–64.
7. Breindenbach W.C., Terzis J.K. The blood supply of vascularized nerve grafts. *J Reconstr Microsurg* 1986;3:43–56.
8. Lurje A. Concerning surgical treatment of traumatic injury of the upper division of the brachial plexus (Erb's-type). *Ann Surg* 1948;127:317–26.
9. Narakas A., Herzberg G. Plexo-plexual nerve transfers. Report on 17 cases. Meeting of French speaking and German speaking Societies of microsurgery, Strasbourg. 1984.
10. Oberlin C., Beal D., Leechavengvongs S. et al. Nerve transfer to biceps muscle using a part of ulnar nerve for C5–C6 avulsion of the brachial plexus: anatomical study and report of four cases. *J Hand Surg* 1994;19A:232–7.
11. Liverneaux P.A., Diaz L.C., Beaulieu J.Y. et al. Preliminary results of double nerve transfer to restore elbow flexion in upper type brachial plexus palsies. *Plast Reconstr Surg* 2006;117: 915–9.
12. Samardzic M., Grujicic D., Rasulic L., Bacetic D. Transfer of the medial pectoral nerve: myth or reality? *Neurosurgery* 2002;50:1277–82.
13. Gu Y.D., Wu M.M., Zhen Y.L. et al. Phrenic nerve transfer for brachial plexus motor neurotization. *Microsurgery* 1989;10:287–9.
14. Leechavengvongs S., Witoonchart K., Uerpairojkit C. Combined Nerve Transfers for C5 and C6 Brachial Plexus Avulsion Injury. *J Hand Surg* 2006;31A:183–9.
15. Wood M.B., Murray P.M. Heterotopic nerve transfers: recent trends with expanding indication. *J Hand Surg* 2007;32A:397–408.

Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные

Н.А. Супонева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Исследование антител к гликолипидам периферических нервов стало доступно для широкой практики во многих городах России. Показанием к проведению диагностического теста на определение антиганглиозидных антител является подозрение на синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера, энцефалит Бикерстаффа, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, мультифокальную моторную нейропатию. Показанием к определению анти-MAG-антител служит наличие у больного IgM-парапротеинемической полинейропатии. Зарубежный и отечественный опыт подтверждает необходимость включения этих иммунологических тестов в диагностический протокол исследования больных с подозрением на перечисленные дизиммунные заболевания нервной системы.

Ключевые слова: антигликолипидные антитела, антитела к ганглиозидам, ганглиозиды, полинейропатия, синдром Гийена–Барре, мультифокальная моторная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, чувствительность, специфичность, прогноз, анти-GM1, анти-GD1a, анти-GD1b

Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience

N.A. Suponeva

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

The study of anti-glycolipid antibodies has become available to general practice in Russia. Indications for determining antibodies to gangliosides are Guillain–Barré syndrome, Miller Fisher syndrome, Bickerstaff's encephalitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy. The indication for measuring anti-MAG antibodies is IgM paraprotein-associated polyneuropathy. These immunological tests must be included in diagnostic protocols if the listed dysimmune diseases are suspected.

Key words: anti-glycolipid antibodies, antibodies to gangliosides, gangliosides, polyneuropathy, Guillain–Barré syndrome (GBS), multifocal motor neuropathy (MMN), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), sensitivity, specificity, prognosis, anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b

Введение

Нейроиммунология как отдельная отрасль науки в последние годы развивается достаточно активно, в том числе и в нашей стране. Определенные успехи в этой области уже были достигнуты. В первую очередь это касается определения связи между антигликолипидными аутоантителами и полинейропатиями (ПНП) [1]. История их изучения начинается с 1985 г., когда впервые были описаны аутоантитела против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и перекрестно реагирующих с ним гликолипидов — SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) и SGLPG (sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside) при IgM-парапротеинемической ПНП [2–4]. Позднее появились публикации об ассоциации антиганглиозидных антител с другими дизиммунными полинейропатиями [5–7]. В зарубежной литературе уже накоплен достаточно большой опыт, а за последние 5 лет тест-системы для исследо-

вания антигликолипидных антител стали уже доступны и в России. Однако у практикующих неврологов пока еще нет четкого понимания необходимости в направлении пациентов для этого исследования.

Ганглиозиды — наиболее сложная группа гликофинголипидов, в состав которых входят основные олигосахаридные группы и 1 или более остатков сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислоты [8] (см. рисунок). Номенклатура для обозначения ганглиозидов была предложена Svennerholm [7]. Буква G обозначает «ganglion», буквы M, D, T и Q (соответственно моно-, ди-, три-, quadri-) — количество остатков сиаловой кислоты. Арабские цифры и маленькие латинские буквы означают порядок миграции, определяемый при тонкослойной хроматографии. Аббревиатура LM1 используется для сиалозилнеолактотетраозилцерамида (другое название: сиалозилпараглобозид).

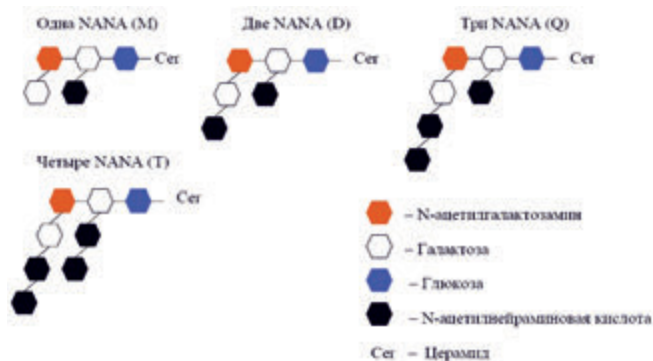


Схема структуры ганглиозидов (по M. Gorenjas, 2000, с изменениями)

Доступность определения аутоантител к ганглиозидам в России и за рубежом. На современном этапе большинство лабораторий используют энзиматически усиленный «сэндвич»-иммуноферментный анализ (ELISA). Следует отметить, что в рамках этого метода существуют различия в полученных результатах, поэтому сопоставление и тем более объединение данных из нескольких лабораторий пока еще остается проблематичным. Так, в 2 мультицентровых сравнительных исследованиях были выявлены совпадения только при четко положительных или отрицательных ответах, а в промежуточных случаях наблюдались несоответствия [9].

В нашей стране доступны наборы для определения анти-MAG-аутоантител, антител к GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b, GM3, GM4, GD2, GD3, GT1a, GT1b, сульфатиду, галактоцереброзиду и SGPG (ЗАО «БиоХимМак», Москва). Аутоантитела к некоторым гликолипидам, включая SGLPG, GM1 (NeuGc), GM1b, GalNAc-GM1b, GalNAc-GD1a, 9-O-acetyl GD1b, GD3, GQ1ba, LM1, Hex-LM1, пока исследуются только за рубежом в исследовательских целях. Обзор данных литературы в настоящей статье будет касаться преимущественно тех ганглиозидов, определение антител к которым возможно в настоящее время в России.

Знания о местах локализации ганглиозидов в той или иной структуре периферической нервной системы являются ключом к пониманию отдельных звеньев патогенеза аутоиммунных ПНП, а также помогают найти объяснение их клиническим фенотипам. Иммунная атака, направленная на антигенные детерминанты, локализованные на поверхности паранодальных шванновских клеток, приводит к развитию паранодальной демиелинизации, а атака, направленная на антигены, локализованные в аксолементе, — к аксональной дегенерации. И то, и другое вызывает нарушение функции периферических нервных волокон, а избирательность их поражения определяет клиническую картину заболевания.

В настоящее время известно, что ганглиозид GM1 присутствует в передних спинномозговых корешках, поэтому клинический фенотип, ассоциированной с анти-GM1-антителами ПНП не включает в себя сенсор-

ные нарушения. Анти-GD1b-антитела, наоборот, ассоциированы с сенсорной нейропатией и атакуют большинство нейронов чувствительных ганглиев [10], где и локализуется ганглиозид GD1b. Перехваты Ранвье являются другой мишенью для аутоиммунной атаки. Отдельные исследования показали, что ганглиозиды GM1 и GD1b могут локализоваться в паранодальных миелиновых слоях периферических нервов. Кроме того, ганглиозид GM1 был обнаружен на поверхности цитоплазмы моторных нейронов [11]. Ганглиозиды GQ1b располагаются только в перехватах Ранвье глазодвигательных нервов, признаки поражения которых являются ключевыми в симптомокомплексе синдрома Миллера Фишера (МФ) и синдрома Гийена–Барре (СГБ) с глазодвигательными нарушениями [12]. Анти-GD1a-аутоантитела ассоциированы с изолированно моторной аксональной нейропатией, и преимущественно атакуют аксоны передних корешков, что подтверждается четкой корреляцией между локализацией ганглиозидов и клинической симптоматикой [13]. В области пресинаптической мембраны нервно-мышечного синапса обнаружены ганглиозиды GQ1b, GM1, GD1a, а аутоантитела к ним, как ни странно, были также выявлены у части больных с СГБ [14].

В настоящее время исследование уровня аутоантител к ганглиозидам периферических нервов используется при демиелинизирующих и аксональных формах СГБ, в том числе синдроме МФ, энцефалите Бикерстаффа, при мультифокальной моторной нейропатии (ММН) и хронических дизиммунных ПНП — хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и ее вариантов, анти-MAG IgM-парапротеинемической ПНП, а также в тех случаях, когда причина имеющейся у больного хронической ПНП не выяснена путем проведения стандартного набора диагностических тестов. Следует отметить, что диагностическая специфичность этого исследования еще требует уточнения [15, 16], однако оно становится все более доступным и обуславливает необходимость в описании современных представлений о возможностях его применения в клинической практике.

В 2008 г. E. Nobile-Orazio и соавт. провели крупное исследование спектра антиганглиозидных антител IgM (анти-MAG, GM1, GM2, GD1a, GD1b) у 539 пациентов, половина из которых ($n = 302$; 56 %) страдали хроническими иммуноопосредованными нейропатиями, а остальные — нейропатиями неиммунной природы. Авторы показали, что выявление антиганглиозидных антител увеличивает вероятность наличия у больного аутоиммунной нейропатии до 31 %. Анти-MAG-антитела были в 100 % случаев ассоциированы с IgM-моноклональной гаммапатией, анти-GM1 IgM — с ММН, вероятность постановки окончательного диагноза которой достигала 25,5 %, а при дополнительном выявлении анти-GM2 IgM-антител — увеличивалась до 36,2 %) [17].

Острые аутоиммунные ПНП и антигликолипидные антитела

СГБ — острая аутоиммунная ПНП, являющаяся главной причиной острых периферических тетрапарезов. В основе патогенеза СГБ лежат механизмы молекулярной мимикрии с продукцией аутоантител к антигенам периферической нервной системы, в том числе к ганглиозидам. Человеческие и микробные факторы, которые определяют индивидуальную предрасположенность к возникновению иммунного ответа на олигосахаридные структуры, похожие на собственные ганглиозиды человека, и которые, следовательно, объясняли бы почему именно данный пациент заболел СГБ, а никто другой, пока еще не определены.

Наличие антигликолипидных антител в сыворотке пациентов в острой фазе СГБ впервые было описано А.А. Пюас и соавт. в 1988 г. [6]: выявлялись IgG-антитела к LM1, Hex-LM1 и GD1b, IgM-антитела к GD1a и GT1b, титр которых уменьшался по мере клинического улучшения. При изучении связи между антиганглиозидными аутоантителами и клиническими проявлениями СГБ было отмечено, что анти-GM1 и анти-GD1b-антитела ассоциированы с предшествующей диареей, IgG-анти-GQ1b — с офтальмоплегией [18, 19].

Самой частой формой СГБ является острая воспалительная демиелинизирующая ПНП (ОВДП), обусловленная аутоиммунным разрушением миелиновых оболочек периферических нервов, содержащих LM1, Hex-LM1 и SGPG ганглиозиды. В отдельных работах было показано, что анти-LM1 IgG-антитела выявляются у 5–58 % больных с СГБ [20–23], антитела к SGPG класса IgG — у 9 % пациентов с СГБ, класса IgM — в 15–29 % случаев [20, 22]. Одним из триггеров аутоиммунной атаки при СГБ признан цитомегаловирус (ЦМВ), с которым ассоциированы антитела класса IgM к ганглиозиду GM2 [24].

После того как стало понятно, что СГБ представляет собой группу острых аутоиммунных ПНП, отличающихся точкой приложения для иммунной атаки, дополнительно были выделены 2 формы, характеризующиеся первичным поражением аксонов периферических нервов: острая изолированно моторная (ОМАН) и острая моторносенсорная аксональные нейропатии (ОМСАН). Доля этих форм среди всех случаев СГБ в мире составляет около 10–15 %, тогда как в странах Азии, в Индии и Мексике — до 30–40 %. ОМАН развивается после энтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*, ассоциирована с высоким титром анти-GM1 [25–30], анти-GM1b, анти-GD1b IgG-аутоантител [31–33] и замедленным восстановлением утраченных функций. Сопоставление результатов нейрофизиологического и иммунологического исследований пациентов с СГБ в острой фазе заболевания продемонстрировало ассоциацию анти-GM1 IgG-антител с аксональной дисфункцией [34], изолированным отсутствием F-волн [31]. Анти-GD1a IgG-антитела также были выявлены у пациентов с ОМАН, что допол-

нительно было связано с неблагоприятным течением заболевания (длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), потеря способности самостоятельной ходьбы спустя 3 мес от начала заболевания) [35]. В ходе исследования китайскими учеными была продемонстрирована наибольшая специфичность анти-GD1a-антител для формы ОМАН по сравнению с другими антителами (анти-GM1, GD1b, asialo-GM1, GQ1b). Кроме того, было показано, что анти-GD1a IgG-аутоантитела более полезны при дифференциации ОМАН и ОВДП, чем анти-GM1-аутоантитела [36, 37].

Форма **ОМСАН** характеризуется более медленным восстановлением утраченных функций по сравнению с ОМАН и дополнительным вовлечением в патологический процесс сенсорных волокон, однако она тоже развивается после кампилобактериоза и ассоциирована с IgG-аутоантителами к ганглиозидам GM1, GM1b и GD1a. В настоящее время формы ОМАН и ОМСАН рассматриваются как проявления одного типа аутоиммунной атаки, направленной на аксон периферического нерва [38, 39].

У больных с ОМАН и ОМСАН могут выявляться антитела к LM1, перекрестно реагирующие с другими ганглиозидами. В отличие от аксональных форм при ОВДП они чаще всего моноспецифичны. Однако данный факт по-прежнему не позволяет рассматривать анти-LM1 в качестве маркера ОВДП и требует дальнейшего изучения [24].

Одной из форм СГБ является **синдром МФ**, характеризующийся триадой симптомов, включающих офтальмоплегию, атаксию и отсутствие сухожильных рефлексов. Анти-GQ1b-антитела выявляются у 90 % пациентов в острой фазе заболевания [40] с высокой долей специфичности (у здоровых эта разновидность аутоантител никогда не выявляется). Возможно перекрестное реагирование с похожими по структуре ганглиозидами GT1a. Ранее рассматриваемый как форма СГБ, а ныне как отдельная нозология, энцефалит Бикерстаффа является аутоиммунным ромбэнцефалитом, клинически схожим с синдромом МФ. Для этого заболевания также характерен острый офтальмопарез, а выявление анти-GQ1b-антител подтверждает аутоиммунную природу данного заболевания и часто помогает в установке этого сложного и редко встречающегося диагноза [19, 41, 42].

Еще более редкая форма СГБ, **острая сенсорная атактическая нейропатия**, также достаточно сложна для диагностики: классическим критериям СГБ она не удовлетворяет, так как у больных не развиваются парезы, а электронейромиография часто не выявляет изменения параметров дистальных чувствительных потенциалов, поскольку поражение локализуется на уровне паранодального миелина или нодальной аксономы задних корешков [43].

Связь между инфекционными агентами и антигликолипидными антителами при СГБ

Одно из прежних названий СГБ — «постинфекционная полирадикулонейропатия» — отражало наблю-

дающееся развитие клинических проявлений этого заболевания после перенесенного в недавнем прошлом (1–4 нед) какого-либо инфекционного заболевания или вакцинации. В 1 из детальных исследований были изучены 16 возможных патогенов, провоцирующих патологический иммунный ответ, ведущий к развитию СГБ: *C. jejuni* (32 %), ЦМВ (13 %), вирус Эпштейна–Барр (10 %) и *Mycoplasma (M.) pneumoniae* (5 %) [44]. Однако хорошо известны случаи развития СГБ после вакцинации или на фоне полного здоровья. При хронических ПНП, ассоциированных с антигликолипидными антителами, предшествующие инфекции менее доказаны как пусковые факторы, но они тоже могут играть определенную клиническую роль. Один из основных механизмов, посредством которого антиганглиозидные антитела вызывают развитие СГБ, связан с молекулярной мимикрией олигосахаридных структур оболочек инфекционных агентов (микробов, вирусов) и периферических нервов.

Химический и структурный анализ липополисахаридов серотипов *C. jejuni*, не ассоциированных и ассоциированных с СГБ, показал отдельные конфигурации, идентичные некоторым ганглиозидам. К примеру, липополисахариды *C. jejuni* серотипа O:19, ассоциированного с СГБ, содержат структуры, схожие с ганглиозидами GM1, GD1a, GD3, GT1a [45]. В одном из исследований наличие анти-GM1-антител было значимо ассоциировано с предшествующей *C. jejuni*-инфекцией, поскольку в контрольной группе пациентов, перенесших энтерит без СГБ или других неврологических расстройств, анти-GM1 IgG-антитела обнаружены не были [25, 28]. В ряде исследований у штаммов *C. jejuni*, выделенных от пациентов с СГБ, были обнаружены GM1-, GD1a-, GD3-, GT1a-подобные липополисахариды [46, 47]. У пациентов из Китая с ОМАН серологическое доказательство наличия *C. jejuni*-инфекции коррелировало с анти-GM1b и анти-GalNAc-GD1a IgG-антителами. В то же время в липополисахаридах этих штаммов *C. jejuni* были выделены эпитопы GM1b и GalNAc-GD1a. Отдельные штаммы *C. jejuni* могут содержать несколько ганглиозидоподобных структур, в этом случае появляется несколько разновидностей антиганглиозидных IgG-антител. Иначе говоря, *C. jejuni*-инфекция может индуцировать у одного пациента выработку одной какой-то разновидности антиганглиозидных IgG-антител, а у другого – комбинации антител.

C. jejuni может быть выявлен и у пациентов с синдромом МФ, в сыворотке которых в острой фазе заболевания обнаруживаются анти-GQ1b IgG-антитела [48]. Данный факт дает основание утверждать, что липополисахариды штаммов *C. jejuni*, ассоциированных с синдромом МФ, имеют эпитопы GQ1b [49]. В некоторых случаях при синдроме МФ обнаруживаются и другие разновидности антител – анти-GD3 IgG, анти-GT1a [50].

ЦМВ. Пациенты с ЦМВ-ассоциированным СГБ (около 10 % случаев) отличаются молодым возрастом, тяжелым течением заболевания с высокой вероятностью развития дыхательной недостаточности, поражением черепных нервов и тяжелыми сенсорными нарушениями. Электрофизиологически у них выявляется паттерн ОВДП [51], иммунологическое тестирование обнаруживает анти-GM2 IgM-антитела [52]. С.W. Ang и соавт. показали, что ЦМВ-инфицированные фибробласты экспрессируют GM2-эпитоп. Видимо, поэтому при острой ЦМВ-инфекции индуцируется продукция анти-GM2-антител, но почему у пациента развивается СГБ, пока неясно [53].

M. pneumoniae. Пациенты с СГБ, перенесшие накануне микоплазменную пневмонию (5 % случаев [44]) также относительно молоды, однако никаких других клинических особенностей не имеют. Иммунологическое исследование выявляет антитела к галактоцереброзиду классов IgG и IgM. В то же время при микоплазменной инфекции без неврологической симптоматики эти антитела обнаруживаются в 6 из 33 случаев [54]. Очевидно, у *M. pneumoniae* есть галактоцереброзидный эпитоп, однако у пациентов с СГБ после микоплазменной инфекции дополнительно выявляются и другие антитела – анти-Нex-LM1 IgM и анти-GM1b IgG, и это дает основания утверждать, что моноспецифичностью анти-галактоцереброзидных антител все-таки не обладают [55].

Haemophilus (H.) influenzae является условно-патогенным микроорганизмом и в норме входит в состав микрофлоры верхних дыхательных путей 80 % людей, поэтому оценить ее роль в развитии СГБ представляется затруднительным. Из 46 пациентов с СГБ 6 (13 %) имеют серологическое подтверждение недавно перенесенной инфекции, вызванной гемофильной палочкой, но по другим данным – не более 1% [44]. Клинические характеристики такого синдрома имеют свою особенность: изолированно моторную аксональную дегенерацию без поражения черепных нервов и чувствительных нарушений. У данной категории больных выявляются анти-GM1 IgG-антитела. Становится ясным, что GM1-эпитоп действительно содержится на липополисахаридах *H. influenzae*, что и было продемонстрировано на штаммах, выделенных у пациентов с ОМАН [56]. Вероятно, гипотеза развития СГБ у пациентов с *H. influenzae* похожа на таковую у пациентов с СГБ после кампилобактерной инфекции.

В 7 % случаев синдрома МФ с перенесенной накануне инфекцией верхних дыхательных путей обнаружили доказательства инфицирования гемофильной палочкой [57]. В этих случаях были выявлены анти-GT1a IgG-антитела, которые перекрестно реагировали с ганглиозидом GQ1b. Было отдельно показано, что к липополисахаридам *H. influenzae* вырабатываются анти-GT1a-моноклональные антитела, подтверждающие, что липополисахариды гемофильной палочки

содержат GT1a-эпитоп. Таким образом, было доказано, что патогенетической основой синдрома МФ, развившегося после инфекции, вызванной *H. influenzae*, лежит молекулярная мимикрия.

Собственные данные. НЦН РАМН является крупнейшей клиникой не только в России, но и Европе, специализирующейся на лечении тяжелых форм СГБ (с нарушением ходьбы вплоть до полной обездвиженности, бульбарным синдромом, дыхательной недостаточностью и длительной респираторной поддержкой) [58]. В период с 2008 по 2010 г. было обследовано 95 пациентов в возрасте от 15 до 79 лет (медиана 49 лет, нижний квартиль 32, верхний квартиль 61), соотношение мужчин и женщин 1:1; 70 (74 %) пациентов были с формой ОВДП, 25 (26 %) – с аксональными формами, сопоставимые по половозрастным характеристикам, с демиелинизирующей формой. В остром периоде СГБ (первые 4 нед от начала), до проведения курса патогенетической терапии (плазмаферез или внутривенный иммуноглобулин) с применением диагностических наборов GanglioCombi EIA (BUHLMANN, Швейцария) в сыворотке крови пациентов определялись суммарные антитела (IgM и IgG) к ганглиозидам asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b. Данный диагностический тест оказался положительным в 58 % случаев ($n = 55$), причем статистически значимо чаще при аксональных формах – у 19 (76 %) больных с ОМАН/ОМСАН против 36 (51 %) с ОВДП. Обе формы характеризовались присутствием практически всего спектра аутоантител, при этом анти-GM1 были выявлены как при ОВДП, так и при ОМАН/ОМСАН (в целом у каждого 3-го больного с СГБ [59]), а анти-GD1b встречались в 2 раза чаще при аксональных формах, но без статистически значимых различий. Чаще всего обнаруживались аутоантитела к 1 (42,1%) или 2 (28 %) ганглиозидам (табл. 1).

Анализ патогенетической роли антиганглиозидных аутоантител показал, что анти-GM1 ассоциированы с диареей, asialo-GM1 – с иммунологически доказанным перенесенным кампилобактериозом, анти-GD1b – с аксональными формами СГБ. Наличие анти-GD1a-аутоантител не коррелировало с формой ОМАН или ОМСАН, диареей в анамнезе и позитивными IgA-антителами к *S. jejuni*. Анти-GM2-антитела не коррелировали с предшествующей СГБ острой ЦМВ-инфекцией ($n = 17$).

При оценке прогностической роли антител к ганглиозидам при СГБ оказалось, что анти-GD1a ассоциированы с тяжелым течением заболевания (тетраплегия, ИВЛ), анти-GM1-антитела указывают на высокую вероятность недостаточного ответа на проводимую терапию и неблагоприятный прогноз в отношении восстановления самостоятельной ходьбы в течение полугода [60].

Хронические дизиммунные нейропатии и антигликолипидные антитела

IgM-парапротеинемическая нейропатия у 50 % пациентов ассоциирована с анти-MAG-аутоантителами [61]

Таблица 1. Спектр аутоантител к ганглиозидам при демиелинизирующей и аксональных формах СГБ [60]

Аутоантитела к ганглиозидам	Число наблюдений n (%)	
	ОВДП $n = 70$	ОМАН/ОМСАН $n = 25$
asialo-GM1	14 (20)	6 (24)
GM1	22 (31)	11 (44)
GM2	7 (10)	2 (8)
GD1a	8 (11)	5 (20)
GD1b	14 (20)	11 (44)
GQ1b	3 (4)	0
GM1+GD1a	1 (7)	2 (8)
Всего пациентов с антителами к ганглиозидам	36 (51,4)	19 (76)*

* $p < 0,05$.

и в этих случаях имеет свои клинико-нейрофизиологические особенности, требуя отдельных подходов к лечению [62]. В настоящее время определено, что при обнаружении у пациента с хронической ПНП моноклональной секрции парапротеина IgM обязательным является дополнительное исследование на анти-MAG-антитела, выявление которых позволяет отнести заболевание пациента к особой нозологической единице. Клинический фенотип анти-MAG-парапротеинемической ПНП представляет собой хроническую медленно прогрессирующую преимущественно сенсорную ПНП, значительно чаще возникающую у мужчин в позднем возрасте [63]. Характерен также постуральный тремор верхних конечностей. Иммунологическое исследование может дополнительно выявлять перекрестную реактивность анти-MAG-антител с ганглиозидами SGPG, SGLPG, молекулами клеточной адгезии, гликопротеином J1 и гликопротеинами миелина периферических нервов – P0 и PMP22 [64]. IgM-парапротеин имеет разную антиганглиозидную активность. Описана реакция IgM-антител с ганглиозидами GD1b, GD3, GT1b и GQ1b.

У больных с **хронической сенсорной нейропатией** и атаксией также могут выявляться IgM-парапротеин и антидисиазидовые антитела. При добавлении к симптомокомплексу хронической ПНП с выраженной сенсорной атаксией, арефлексией и относительно сохраненной двигательной функцией стойкой или рецидивирующе-ремиттирующей слабости глазодвигательных и бульбарных мышц и холодных агглютининов название синдрома складывается в акроним CANOMAD (С – хроническая, А – атаксическая, N – нейропатия с О – офтальмоплегией, IgM-парапротеином, холодными А – агглютинами и D – дисиазидовыми антителами) [65].

ХВДП – хроническая демиелинизирующая полинейропатия с аутоиммунной природой, характеризуется прогрессирующим или рецидивирующе-ремит-

тирующим течением, может протекать достаточно тяжело, с формированием грубых парезов, нарушением ходьбы вплоть до полной обездвиженности и развития дыхательной недостаточности вследствие слабости диафрагмы и межреберных мышц. Между тем это в большинстве своем курабельное заболевание при условии своевременной диагностики и правильной тактики лечения [62]. В литературе описаны антитела к ганглиозидам LM1, GM1, GD1b, SGPG [66, 67], однако диагностическая роль этого исследования до сих пор еще неясна. Первое в России исследование антиганглиозидных антител при ХВДП было проведено сотрудниками кафедры нервных болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2007 г. У 13 детей с ХВДП было выявлено достоверное увеличение уровня антител к ганглиозиду asialo-GM1 классов IgM и IgG, а также к GM1 классов IgM и IgG. Причем положительные антитела класса IgM выявлялись только в период обострения заболевания [68]. В ходе исследования, проведенного коллективом авторов Первого ММГУ им. И.М. Сеченова, был исследован титр анти-GM1 класса IgM и анти-GD1b-антител (IgM и IgG) у 33 пациентов с ХВДП. Антитела к ганглиозиду GM1 были выявлены в 21 % случаев ($n = 7$), ганглиозиду GD1b (IgM) – в 21 % случаев ($n = 7$), при этом титр антител статистически не отличался от такового в группе больных с наследственной сенсомоторной нейропатией Ia типа, боковым амиотрофическим склерозом и в группе контроля.

В НЦН РАМН была проведена работа по изучению спектра антиганглиозидных аутоантител при ХВДП. С применением тех же диагностических наборов, описанных выше для больных с СГБ, было обследовано 77 пациентов в стадии обострения; большинство из них на момент забора биоматериала специфической терапии не получали. Антитела хотя бы к одному из 6 изучаемых ганглиозидов были обнаружены у 40,3 % ($n = 31$), причем в каждом 2-м случае ($n = 17$; 55 %) – к 2 и более ган-

глиозидам. Чаще всего выявлялись антитела к asialo-GM1 ($n = 18$; 23 %), GD1b ($n = 15$; 19 %) и GM1 ($n = 13$; 17 %), реже – анти-GM2, GD1a и GQ1b (9, 8 и 6 % случаев соответственно). При этом в группе контроля, состоявшей из 38 лиц, сопоставимых по половозрастным характеристикам, данный тест не был положительным ни в одном случае. Это позволяет считать исследование на антиганглиозидные антитела при подозрении на такие аутоиммунные полинейропатии, как СГБ и ХВДП, достаточно специфичным.

ММН впервые была упомянута как необычная форма болезни двигательного нейрона. А. Pestronk и соавт. подробно описали мультифокальное изолированное поражение двигательных нервов конечностей с блоками проведения и анти-GM1 IgM-антителами [69]. Последние могут перекрестно реагировать с ганглиозидами GD1a, GD1b, asialo-GM1, GM1 и GM2, но могут быть и моноспецифичными [70–72]. По данным исследования, проведенного в Первом ММГУ им. И.М. Сеченова на 7 больных с достоверным диагнозом ММН, чувствительность определения анти-GM1 при данном заболевании составила 71,4 %, специфичность – 90 %. Вероятность заболевания при положительном результате теста составляет 38,4 %, при отрицательном – 2,7 % [73]. В настоящее время обнаружение повышения уровня анти-GM1-аутоантител является вспомогательным диагностическим критерием при данном заболевании, оказывающим помощь в постановке окончательного диагноза в сложных случаях. Стоит отметить, что частота выявляемости анти-GM1 IgM при ММН варьирует от 30 до 80 %, в связи с чем отрицательные результаты иммунологического исследования при наличии других критериев данный диагноз не исключают. Отмечено, что клиническое улучшение на фоне внутривенной иммунотерапии чаще наблюдается у больных с анти-GM1-антителами, однако корреляции с их титром может не наблюдаться [74].

Заключение

За последние 30 лет получено достаточно данных, ясно показывающих специфическую корреляцию между аутоиммунными периферическими нейропатиями и антигликолипидными антителами. Большинство обсуждаемых в статье нозологических форм редко встречается в клинической практике, и закономерно, что каждый раз у практикующих врачей возникают сомнения, даже несмотря на утвержденные мировой медицинской общественностью диагностические критерии для многих из них [63]. Детекция антител к гликолипидам периферических нервов вслед за клиническими и нейрофизиологическими данными позволяет удостовериться в аутоиммунной природе нейропатии (табл. 2), подтверждение которой влечет за собой рассмотрение вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии, потенциально способной существенно улучшить общее состояние и качество жизни пациента.

Таблица 2. Клинические синдромы, ассоциированные со специфическими антигликолипидными антителами (по H. Willison, N. Yuki, 2002, с дополнениями)

Клинический синдром	Ганглиозиды	Изотип антитела
СГБ, форма ОМАН	GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a	IgG
Синдром МФ, острый офтальмопарез, энцефалит Бикерстаффа	GQ1b, GT1a	IgG
ХВДП	SGPG, SGLPG	IgM (моноклональные)
Хроническая сенсорная атактическая нейропатия	GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b	IgM (моноклональные)
ММН	GM1, GD1b, asialo-GM1	IgM (поли-/моноклональные)

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Latov N. Antibodies to glycoconjugates in neuropathy and motor-neuron disease. *Proc Brain Res* 1994;101:295–303.
2. Chassande B., Leger J.M., Younes-Chennoufi et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998;21:55–62.
3. Kornberg A.J., Pestronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1:43–50.
4. Ilyas A.A., Quarles R.H., Dalakas M.C. et al. Monoclonal IgM in patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol* 1985;18:655–9.
5. Willison H.J., O’Learly, Veitch J. et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;24:1968–77.
6. Ilyas A.A., Willison H.J., Quarles R.H. et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:440–7.
7. Svennerholm L. Designation and schematic structure of gangliosides and allied glycosphingolipids. *Prog Brain Res* 1994;101:11–4.
8. Weller M., Stevens A., Sommer N. et al. Ganglioside antibodies: a lack of diagnostic specificity and clinical utility? *J Neurol* 1992;239:455–59.
9. Yuki N., Yoshino H., Sato S., Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 1990;40:1900–2.
10. Chiba A., Kusunoki S., Obata H. et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43:1911–7.
11. Gong Y., Lunn M.P., Heffer-Laue M. et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 2001;6:42.
12. Corbo M., Quattrini A., Latov N., Hays A.P. Localisation of GM1 and Gal(beta1-3)GalNAc antigenic determinants in peripheral nerve. *Neurology* 1993;43:809–14.
13. O’Hanlon G.M., Paterson G.J., Veitch J. et al. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95:605–16.
14. Zielasek J., Ritter G., Magi S. et al. A comparative trial of anti-glycoconjugate antibody assays: IgM antibodies to GM1. *J Neurol* 1994;241:475–80.
15. Willison H., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125:2591–625.
16. Bansal A.S., Abdul-Karim B., Malik R.A. et al. IgM ganglioside GM1 antibodies in patients with autoimmune disease or neuropathy, and controls. *J Clin Pathol* 1994;47:300–2.
17. Nobile-Orazio E., Galia F., Terenghi F. et al. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci* 2008;266:156–63.
18. Irie S., Saito T., Kanazawa N. et al. Relationship between Anti-ganglioside antibodies and clinical characteristics of Guillain-Barre syndrome. — *Int Med* 1997;36(9):607–12.
19. Kanzaki M., Kaida K., Ueda M. et al. Ganglioside complex containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barre syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1148–52.
20. Fredman P., Vedeler C.A., Nyland H. et al. Antibodies in sera from patients with inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy react with ganglioside LM1 and sulfatide of peripheral nerve myelin. *J Neurol* 1991;238:75–9.
21. Yuki N., Tagawa Y., Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1996;70:1–6.
22. Yako K., Kusunoki S., Kanazawa I. Serum antibody against a peripheral nerve myelin ganglioside, LM1, in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 1999;168:85–9.
23. Susuki K., Yuki N., Hirata K., Kuwabara S. Fine specificities of anti-LM1 IgG antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2002;195:145–8.
24. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Groeneveld J.H. et al. Cytomegalovirus infection and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:641–3.
25. Walsh F.S., Cronin M., Koblar S. et al. Association between glycoconjugate antibodies and *Campylobacter* infection in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 1991;34:43–51.
26. Kornberg A.J., Pestronk A., Bieser K. et al. The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1994;35:234–7.
27. Rees J.H., Gregson N.A., Hughes R.A. Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome and their relationship to *Campylobacter* infection. *Ann Neurol* 1995;38: 809–16.
28. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Schmitz P.I. et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996;40:181–7.
29. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998;44:780–8.
30. Kuwabara S., Asahina M., Koga M. et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202–8.
31. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barre syndrome with antiganglioside antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:191–5.
32. Yuki N., Ang C.W., Koga M. et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000;47:314–21.
33. Yuki N., Yamada M., Sato S. et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16:642–7.
34. Kusunoki S., Iwamori M., Chiba A. et al. GM1b is a new member of antigen for serum antibody in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996;47:237–42.
35. Ho T.W., Willison H.J., Nachamkin I. et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. — *Ann Neurol* 1999;45:168–73.
36. Hao Q., Saida T., Yoshino H. et al. Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barre syndrome with predominantly distal weakness without cranial nerve impairment and sensory disturbance. *Ann Neurol* 1999;45:758–68.
37. Griffin J.W., Li C.Y., Ho T.W. et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:17–28.
38. Yuki N., Kuwabara S., Koga M., Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci* 1999;168:121–6.
39. Kusunoki S., Chiba A., Hitoshi S. et al. Anti-Gal-C antibody in autoimmune neuropathies subsequent to mycoplasma infection. *Muscle Nerve* 1995;18:409–13.
40. Quarles R.H. The spectrum and pathogenesis of antibody-mediated neuropathies. *Neuroscientist* 1997;3:195–204.
41. Carpo M., Pedotti R., Lolli F. et al. Clinical correlate and fine specificity of anti-GQ1b antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 1998;155:186–91.
42. Paprounas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders. *Arch Neurol* 2004;16:1013–16.

43. Notturmo F., Capolare C., Uncini A. Acute sensory ataxic neuropathy with antibodies to GD1b gangliosides and prompt recovery. *Muscle Nerve* 2008;37:265–8.
44. Yuki N., Taki T., Kasama T. et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barre syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993;178:1771–5.
45. Ang C.W., Endtz H.P., Jacobs B.C. et al. Campylobacter jejuni O:41 strains associated with Guillain-Barre syndrome patients induce IgG anti-GM1 antibodies in rabbits. *J neuroimmunol* 2000;104:133–8.
46. Prendergast M.M., Lastovica A.J., Moran A.P. Lipopolysaccharides from Campylobacter jejuni O:41 strains associated with Guillain-Barre syndrome exhibit mimicry of GM1 ganglioside. *Infect Immun* 1998;66:3649–55.
47. Takano H., Yuki N. Fisher's syndrome associated with chickenpox and antiO:GQ1b antibody [letter]. *J Neurol* 1995;242:255–6.
48. Yuki N., Taki T., Takahashi M. et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of Campylobacter jejuni isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1994;36:791–3.
49. Jacobs B.C., Hazenberg M.P., van Doorn P.A. et al. Cross-reactive antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;175:729–33.
50. Goodyear C.S., O'Hanlon G.M., Plomp J.J. et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated Campylobacter jejuni lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999;104:697–708.
51. Yuki N., Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 1998;154:14–7.
52. Chiba A., Kusunoki S., Obata H. et al. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with specific reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745:32–6.
53. Ang C.W., Jacobs B.C., Brandenburg A.H. et al. Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barre syndrome. — *Neurology* 2000;54:1453–8.
54. Kusunoki S., Tagawa H., Kanazawa I. Infection by Mycoplasma pneumoniae induces serum antibody against Gal-C [letter]. *Muscle Nerve* 1996;19:257–8.
55. Kitazawa K., Tagawa Y., Honda A., Yuki N. Guillain-Barre syndrome associated with IgG anti-GM1b antibody subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection. *J Neurol Sci* 1998;156:99–101.
56. Mori M., Kuwabara S., Miyake M. et al. Haemophilus influenzae infection and Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2000;123:2171–8.
57. Koga M., Yuki N., Tai T. et al. Miller Fisher syndrome and Haemophilus influenzae infection. *Neurology* 2001;57:686–91.
58. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: клиника, диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕД-ПРЕСС, 2011.
59. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия – Телеком, 2013.
60. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. *Анн клин и экпер неврологии*, 2013;1:4–12.
61. Bollensen E., Steck A.J., Schachner M. Reactivity with peripheral myelin glycoprotein P0 in serum from patients with monoclonal IgM gammopathy and polyneuropathy. *Neurology* 1988;38:1266–70.
62. Клинические рекомендации по неврологии Европейской ассоциации неврологических сообществ. Пер. под ред. проф. С.С. Никитина. М.: АБВ-пресс, 2012.
63. Willison H.J., O'Hanlon G.M., Paterson G. et al. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene. *J Clin Invest* 1996;97:1155–64.
64. Nobile-Orasio E., Manfredini E., Carpo M. et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416–24.
65. Fredro L., Yu R.K., Latov N. et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986;36:454–8.
66. Kuwahara M., Suzuki S., Takada K., Kusunoki S. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2011;239(1–2):87–90.
67. Remiche G., Kentos A., Mavroudis N. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy associated with anti-GM1 antibodies: is this a CIDP variant? *Acta Neurol Belg* 2010;110(1):103–6.
68. Шевченко А.В. Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
69. Pestronk A., Cornblath D.R., Ilyas A.A. et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988;24:73–8.
70. Van Schaik I.N., Bossuyt P.M., Brand A., Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor-neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology* 1995;45:1570–7.
71. O'Hanlon G.M., Veitch J., Gallardo E. et al. Peripheral neuropathy associated with anti-GM2 ganglioside antibodies: clinical and immunopathological studies. *Autoimmunity* 2000;32:133–44.
72. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110–5.
73. Ахмеджанова Л.Т. Клинико-иммунологическая характеристика хронических демиелинизирующих полиневропатий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
74. Leger J.M., Chassande B., Musset L. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145–53.

Информация для заказа

430-1111	Immco	Антитела к нейрональным антигенам паранеопластические (иммунофлуоресцентный метод), 48
430-1173	Immco	Антитела к миелин-ассоциированному антигену, иммуноблот, 20
430-1174	Immco	Антитела к нейрональным антигенам (антигены: Hu, Ri, Yo), иммуноблот, 20
430-1190	Immco	Антикохлеарные антитела (антигены: 68kD, hsp-70), иммуноблот, 20
430-1192	Immco	Антитела к миелиновому белку PO (аутоиммунная нейросенсорная тугоухость), иммуноблот, 20
3104	Medipan	Антитела к рецепторам ацетилхолина, 96
3936	Medipan	IgG-антитела к антигенам скелетных мышц (SkMA), 12x4 (иммунофлуоресцентный метод)
3937	Medipan	IgG-антитела к антигенам скелетных мышц (SkMA), 12x8 (иммунофлуоресцентный метод)
RE51021	IBL	Антитела к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе (MuSK-Ab), 96
RE70481	IBL	Антитела к сфингомиелину IgG/IgM, 96
466-3214	BCM Diagnostics	Антитела к сфингомиелину IgG/IgM, 96
EK-MAG	Buhlmann	Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (Anti-MAG), 96
EK-GM1-GM	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду M1, 96
EK-GCO	Buhlmann	GanglioCombi (антитела к ганглиозидам, профиль. Антигены: GA1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b), 96
EK-GCL-GM	Buhlmann	GanglioCombi (антитела к ганглиозидам, профиль. Антигены: GM1, GD1b, GQ1b), 96 (2 x 12 профилей IgG и IgM)
3901	Medipan	Anti-Gangliosid Dot, дот-определение антител классов IgG/IgM к ганглиозидам (антигены: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b и сульфатид) в сыворотке и спинномозговой жидкости, 20.
EK-SGPG	Buhlmann	Антитела к сульфатированному глюкуронил-параглобозиду (анти-SGPG), 96
EK-IFNB	Buhlmann	Антитела к интерферону β IgG (связывающие), 96
430-1185G	Immco	Антитела к галактоцереброзиду IgG, 96
430-1185M	Immco	Антитела к галактоцереброзиду IgM, 96



АО БиохимМак

119991, Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, дом 1 стр. 11,
тел/факс: (495) 647-27-40 (многоканальный)
e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru

Прямая морфологическая детекция *Borrelia burgdorferi* в мышечных биоптатах: возможность связи нервно-мышечной патологии с боррелиозом

А.В. Сахарова¹, Л.В. Диденко², Т.И. Муравина¹, Р.П. Чайковская¹, Е.А. Кост², М.Ф. Мир-Касимов¹

¹ ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

² ФГБУ «Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Контакты: Алла Викторовна Сахарова alla.sakharova@gmail.com

Исследовано 40 биоптатов мышц, взятых у больных с нервно-мышечной симптоматикой при неустановленном или предположительном диагнозе. В 18 из них в полутонких срезах ткани обнаружены очаги повреждения мышечных волокон с наличием спирохетоподобных структур. При электронной микроскопии этих участков были выявлены боррелии в виде вегетативных и разнообразных L-форм. Применение методов иммуноцитохимии с антителами к антигенам *Borrelia burgdorferi* подтвердило принадлежность спирохет к данному виду. Это позволило считать этиологическим или осложняющим фактором нервно-мышечной патологии боррелиоз, а также рекомендовать применять указанные морфологические методы как диагностические в случаях нервно-мышечных заболеваний неясного происхождения.

Ключевые слова: нейроборрелиоз, *Borrelia burgdorferi*, мышечные биопсии, микроскопия полутонких срезов, электронная микроскопия, электронная иммуноцитохимия

Direct morphological identification of *Borrelia burgdorferi* in the muscle biopsies: the possibility of association of the neuromuscular abnormalities with Borreliosis

A.V. Sakharova¹, L.V. Didenko², T.I. Muravina¹, R.P. Chaikovskaya¹, E.A. Kost², M.F. Mir-Kasimov¹

¹Research Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences; ²N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The authors examined 40 muscle biopsy specimens taken from patients with neuromuscular symptoms when the diagnosis was unestablished or presumptive. Eighteen of them exhibited foci of muscle fiber damage with the presence of spirochete-like structures in the semithin tissue sections. Electron microscopy of these areas detected *Borrelia* as vegetative and diverse L-forms. Immunocytochemical techniques using antibodies to *Borrelia burgdorferi* antigens confirmed that the spirochetes belonged to this species. This allows one to consider borreliosis as an etiological or complicating factor of neuromuscular pathology and to recommend the above morphological methods for the diagnosis of neuromuscular diseases of unknown origin.

Key words: neuroborreliosis, *Borrelia burgdorferi*, muscle biopsy specimens, microscopy of semithin sections, electron microscopy, electron immunocytochemistry

Введение

Симптомы поражения центральной и периферической нервной системы выявляются как в острой, так и в хронической стадии боррелиоза. По данным отечественных авторов, на территории России 1-е место среди поражений органов при этом заболевании занимает именно нервная система [1–3]. При хроническом нейроборрелиозе возможны развитие неврита краниальных нервов, радикулоневрита, мононеврита периферических нервов, а также прогрессирующее многоочаговое поражение головного и спинного мозга. В связи с этим симптоматика нейроборрелиоза крайне полиморфна и может имитировать различные нервно-мышечные и психоневрологические заболевания (рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз,

болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассеянный энцефаломиелит, митохондриальные энцефаломиопатии и др.) [4, 5]. Не случайно нейроборрелиоз называют «вторым великим имитатором» (после сифилиса) [6, 7]. Если у пациента ранний период заболевания протекал субклинически или имел нехарактерную симптоматику, связь с боррелиозом обнаруживается лишь при лабораторном анализе. Однако боррелии трудно выделить и культивировать, а серологические методы из-за сложного иммунопатогенеза боррелиоза часто дают ложноотрицательные результаты.

В НЦН РАМН в диагностически трудных случаях нервно-мышечных заболеваний применяется метод проведения мышечных биопсий. В период с 2004 по 2010 г. в лабораторию патологической анатомии пос-

тупило 40 биоптатов мышц (четырёхглавой мышцы бедра, реже дельтовидной мышцы). Они были изучены согласно правилам, принятым для изучения мышечных биопсий, с набором методик, обеспечивающих верификацию или уточнение клинического диагноза. В качестве диагностических методов использована электронная микроскопия ткани, фиксированной глутаровым альдегидом и четырёхокисью осмия, с предварительным просмотром полутонких срезов.

В 18 биоптатах при изучении полутонких срезов были выявлены участки разрушения мышечной ткани, содержавшие структуры, по морфологическим признакам сходные со спирохетами. Эти биоптаты были подвергнуты углубленному исследованию с применением иммуноцитохимических методик на уровне световой и электронной микроскопии. Срезы парафиновых блоков биоптатов изучались в реакции световой иммуногистохимии, а для электронной иммуноцитохимии использовались срезы тех же биоптатов с блоков, залитых в эпон. Результаты этих исследований

являются основным предметом обсуждения в данной публикации.

Материалы и методы

Материалом исследования служили мышечные биоптаты, направляемые в лабораторию патологической анатомии НЦН РАМН в случаях, когда у больных с неврологической симптоматикой клинический диагноз был неясен или неокончателен ($n = 40$). Клинические диагнозы больных, у которых в биоптатах были обнаружены спирохетоподобные структуры ($n = 18$), представлены в таблице. Все биоптаты были исследованы с применением стандартного набора морфологических окрасок и гистохимических реакций [8, 9], при необходимости прибегали к импрегнации азотно-кислым серебром [10, 11]. Биоптаты также исследовали на полутонких срезах в световом микроскопе с последующей электронной микроскопией на микроскопах JEM-100B и JEM-1011. Те биоптаты, в которых на полутонких срезах были обнаружены структуры, сходные

Характеристика пациентов по полу, возрасту, клиническому диагнозу

№ п/п	Код пациента	Пол	Возраст, лет	Клинический диагноз
1	836/04-05	Ж	33	Дифференциальный диагноз: невральная амиотрофия, миопатия неясной этиологии
2	127/05	М	15	Дифференциальный диагноз: миопатия, нейрогенная амиотрофия
3	638/05	Ж	34	Первичный антифосфолипидный синдром, энцефалопатия
4	431/06	Ж	36	Дифференциальный диагноз: боковой амиотрофический склероз, боррелиоз
5	150/07	М	23	Дифференциальный диагноз: спинальная амиотрофия, митохондриальная энцефаломиопатия
6	638/07	Ж	28	Нейроборрелиоз. Энцефалопатия, полинейропатия, пирамидный синдром
7	981/07	Ж	49	Митохондриальная энцефаломиопатия
8	1021/07	Ж	14	Дифференциальный диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия, миотоническая дистрофия
9	1041/07	Ж	31	Рассеянный энцефаломиелит, боррелиоз
10	1165/07	Ж	58	Боковой амиотрофический склероз, боррелиоз в анамнезе
11	1262/07	М	28	Митохондриальная энцефаломиопатия
12	1306/07	Ж	32	Миоклонус-эпилепсия
13	1544/07	М	60	Боррелиоз
14	290/08	Ж	34	Дифференциальный диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия, мигрень с аурой
15	674/08	М	74	Боррелиоз
16	721/08	М	33	Дифференциальный диагноз: рассеянный энцефаломиелит – митохондриальная энцефаломиопатия
17	856/08	Ж	48	Митохондриальная энцефаломиопатия
18	1404/08	Ж	57	Дифференциальный диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия, гликогеноз 5-го типа, первичный дефицит карнитина

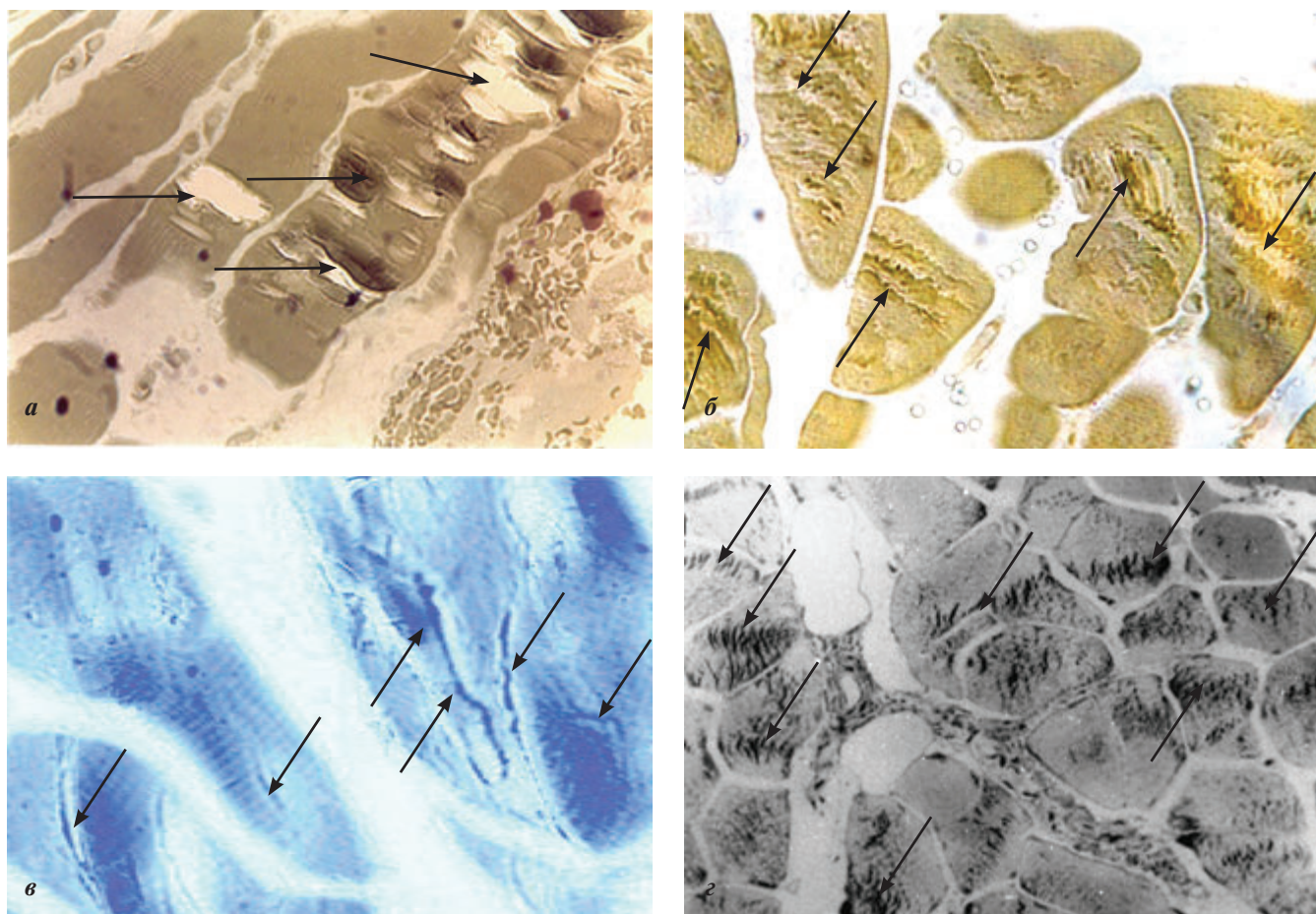


Рис. 1. Морфологические изменения мышечных волокон в местах локализации боррелий: а – участки очагового распада мышечных волокон (стрелки), соседствующие с участками сохраненной ткани, $\times 40$; б, з – скопления спирохетоподобных структур (стрелки) в мышечных волокнах, $\times 20$; в – отдельные спирохеты внутри мышечных волокон (стрелки), $\times 100$. Световая микроскопия, глутар-осмиевая фиксация, полутонкие срезы (а, б – неокрашенные препараты, в – окраска метиленовым синим, з – импрегнация азотнокислым серебром)

по виду со спирохетами, затем исследовали методом непрямой реакции иммунофлюоресценции в соответствии со стандартным протоколом [8], и они же (та часть материала, которая предназначалась и обрабатывалась для электронно-микроскопического исследования) изучались с помощью электронной иммуноцитохимии с использованием моноклональных антител к антигенам *Borrelia burgdorferi*. Первичными антителами служили мышинные моноклональные антитела к 10 поверхностным антигенам *Borrelia burgdorferi* в 3 сочетаниях смесей антител: 1) к антигенам везикулярных липопротеинов поверхности наружной мембраны Osp A, Osp B, Osp C; 2) к поверхностным белкам: р31, р66, р93; и 3) к флагеллярным белкам: FlaB41, DbpA, VISe и Fla37 (Barbara Johnson, Molecular Biology Section Centers for Disease Control and Prevention of Vector-Borne Infectious Diseases) в концентрации 1 мг/мл. Антитела разводили в пропорции 1:30 в 0,05 М солевом фосфатном буфере (рН 7,4) с добавлением 0,5 % BSA (PBS/BSA).

В качестве вторичных антител для иммунофлюоресцентного исследования использовали иммуноглобулины (Ig), конъюгированные с FITC и техасским красным (TEXAS), а для электронной иммуноцитохимии – козы антимышинные IgG, конъюгированные с коллоидным золотом, с частицами размером 10 нм (Alexa Fluor 488/Invitrogen) в разведении 1/100 в 0,05 М Трис-буфере при рН 8,2.

Для электронной иммуноцитохимической реакции мы использовали один из вариантов процедур, отработанных для проведения реакции иммуномеченения в режиме post-embedding-метода [12]. Контролем иммуноцитохимических реакций служили препараты, в которых инкубация с первичными антителами была пропущена, а как отрицательный контроль в отношении инфекции считали биоптаты от пациентов, у которых отсутствие клинических и лабораторных признаков боррелиоза совпадало с отсутствием спирохетоподобных структур в морфологических препаратах.

Результаты

В полутонких срезах в 18 случаях из 40 были обнаружены спирохетоподобные структуры. Дальнейшее описание результатов основано на изучении этих 18 биопсий с использованием всех методов, указанных в предыдущем разделе.

Среди всех изученных биопсий были биопсии от пациентов с боррелиозом (см. таблицу), подтвержденным иммунными серологическими методами или методом полимеразной цепной реакции (наблюдения 6, 10, 13, 15), а также с другими диагнозами: митохондриальная энцефаломиопатия (наблюдения 7, 11, 17), первичный антифосфолипидный синдром (наблюдение 3), миоклонус-эпилепсия (наблюдение 12). В ряде случаев биопсия выполнялась для дифференциации: нерогенной амиотрофии и миопатии неясной этиологии (наблюдения 1, 2, 5), боррелиоза и бокового амиотрофического склероза (наблюдение 4), митохондриальной энцефаломиопатии и мигрени с аурой (наблюдение 14), митохондриальной энцефаломиопатии и миотонической дистрофии (наблюдение 8), митохондриальной энцефаломиопатии и рассеянного энцефаломиелита (наблюдение 16), митохондриальной энцефаломиопатии,

гликогеноза 5-го типа и первичного дефицита карнитина (наблюдение 18), боррелиоза и рассеянного энцефаломиелита (наблюдение 9).

Гистологическое и гистохимическое изучение биоптатов при световой микроскопии во всех случаях выявило дистрофические изменения мышечных волокон, выраженные в разной степени, которые сочетались с диссеминированной, реже мелкопучковой атрофией. Небольшие лимфоцитарные инфильтраты были выявлены в единичных биоптатах.

При световой микроскопии в полутонких срезах в 18 случаях были обнаружены фокальные повреждения мышечной ткани. В срезах наряду с относительно сохранной тканью имелись участки с очаговым распадом мышечных волокон (рис. 1а). В очагах разрушения были выявлены извитые спирохетоподобные структуры, образующие скопления и лежащие по отдельности (рис. 1б, в). При импрегнации азотнокислым серебром, проведенной различными методами, извитые нитевидные структуры окрашивались в черный цвет (рис. 1г).

При применении методов световой иммуногистохимии с антителами к антигенам *Borrelia burgdorferi* была получена положительная реакция с неравномер-

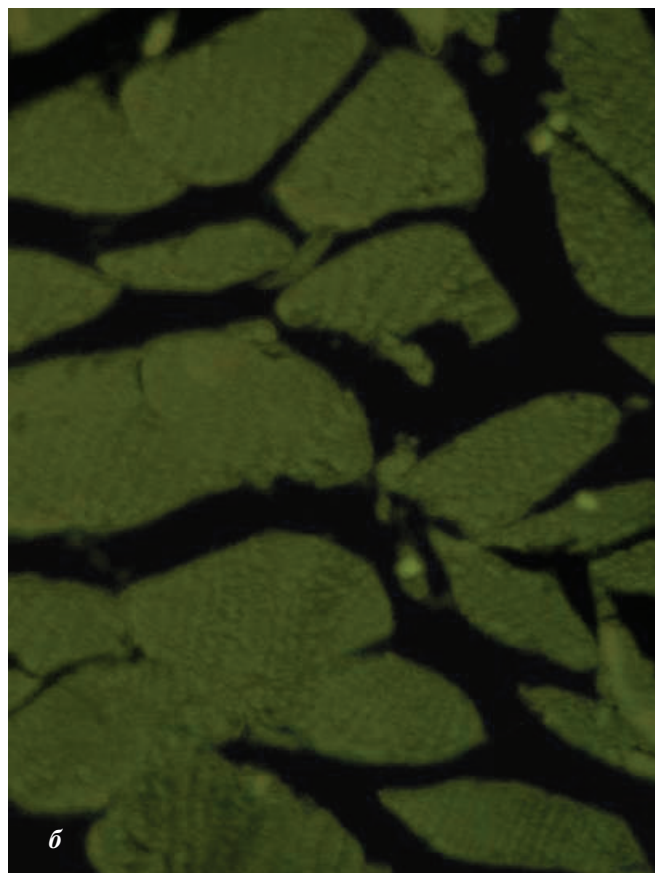
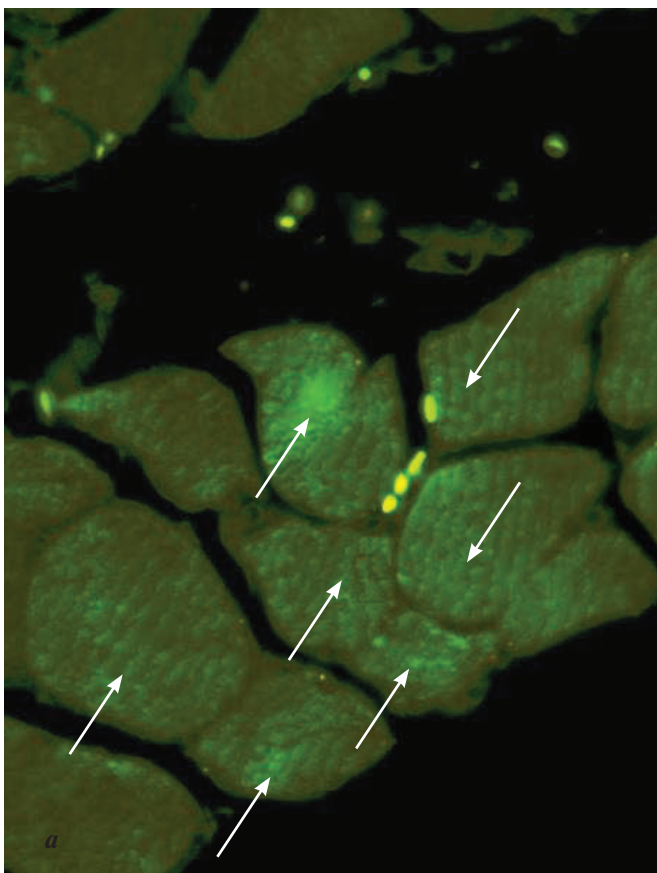


Рис. 2. Иммунофлюоресцентная реакция с моноклональными антителами к антигенам *Borrelia burgdorferi*: а — интенсивная флюоресценция в местах локализации антигенов (стрелки), б — (контроль) отсутствие специфического свечения при инкубации без антител к *Borrelia burgdorferi*. Флюоресцентная микроскопия, формалиновая фиксация, парафиновые срезы. Флюоресцентная метка, $\times 40$

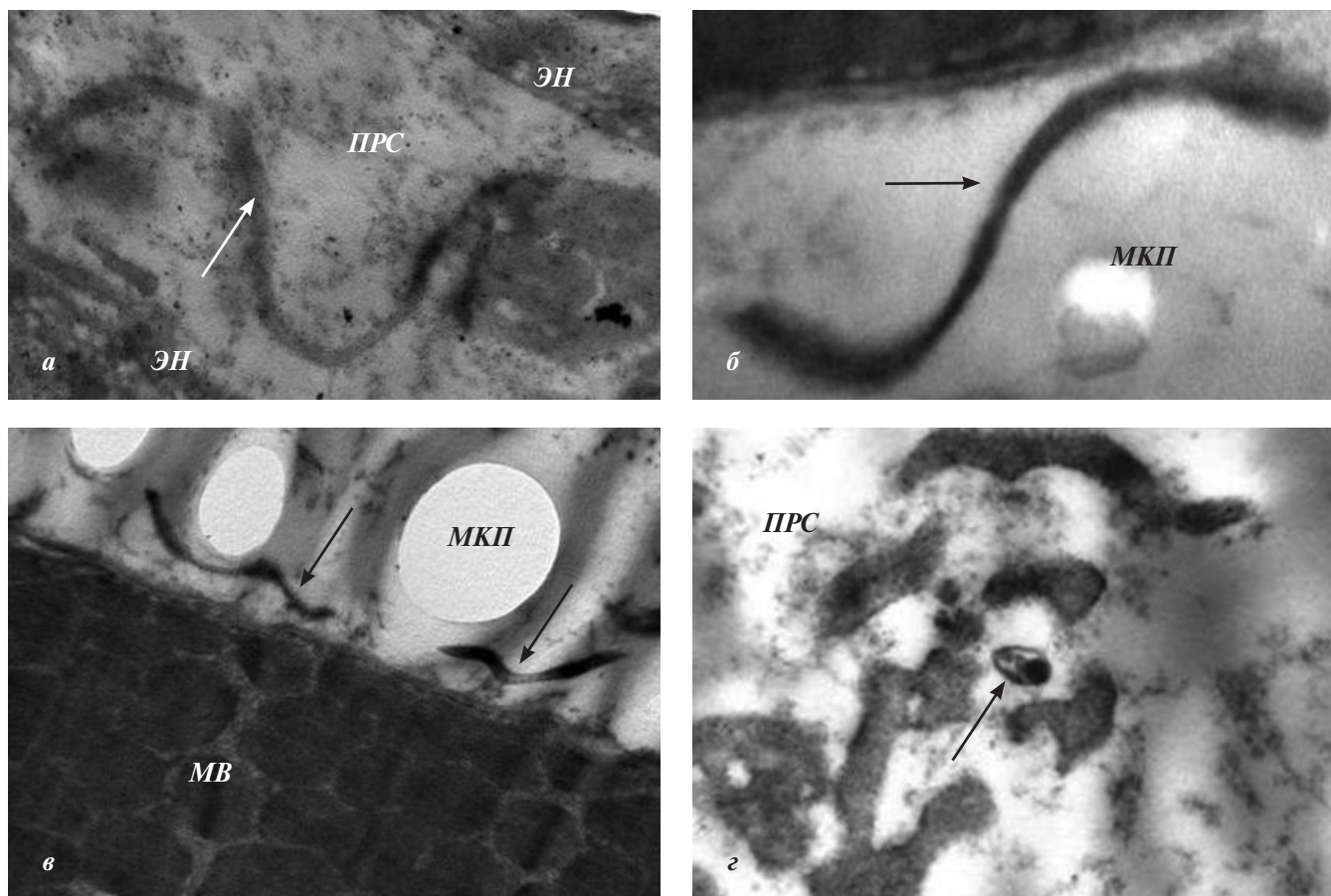


Рис. 3. Боррелии, располагающиеся внеклеточно и сохраняющие признаки вегетативных форм: а – участок косо-продольного среза капилляра с боррелией в его просвете, $\times 50\,000$; б, в – боррелии типичной, плоско-извитой формы без четкой клеточной стенки в межклеточном пространстве эндомизия вблизи мышечной клетки, б $\times 40\,000$, в $\times 20\,000$; г – поперечный профиль боррелии, сохранившей клеточную стенку в просвете сосуда, $\times 40\,000$. Трансмиссионная электронная микроскопия. Условные сокращения здесь и на рис. 4–8: МВ – мышечное волокно, МКП – межклеточное пространство, ПРС – просвет сосуда, ЭН – эндотелиальная клетка

ной картиной в срезах ткани. В одних участках срезов специфическая люминесценция была диффузной, в других – выявляла структуры, по форме сходные со спирохетами. Люминесценция повторяла картину, наблюдаемую в полутонких срезах при осмиевой и серебряной импрегнациях (рис. 2а). В контрольных препаратах реакция отсутствовала (рис. 2б).

Последующее электронно-микроскопическое изучение поврежденных участков срезов обнаружило в них микроорганизмы с ультраструктурными признаками боррелий, которые в зависимости от своего местоположения различались по электронной плотности и виду. Расположенные внеклеточно структуры (в просвете сосуда или в межклеточном пространстве) были в виде удлинённых извитых форм. Их электронная плотность мало отличалась от таковой клеток хозяина. Контур плазматической мембраны клеточной стенки и флагелл на продольных срезах не выявлялись или были нечеткими (рис. 3а–в). Однако изредка на поперечных срезах микроба можно было увидеть клеточную стенку и ассиметричное периплазматическое

пространство с протоплазматическим цилиндром (рис. 3г).

Те мышечные волокна, в которых встречались единичные боррелии, сохраняли свою структуру, и микроорганизмы были как бы встроены в клетку (рис. 4а). Структура миоцитов, содержащих скопления спирохет, была нарушена, мышечные волокна находились в состоянии некроза (рис. 4б) и вокруг спирохет наблюдалось окаймляющее их электронно-прозрачное пространство, переходящее в трещины или полости (рис. 4в).

Находящиеся внутри клеток или соприкасающиеся с клетками хозяина боррелии отличались высокой электронной плотностью и большим разнообразием строения. Атипичные формы спирохет, сходные с описанными в литературе L-формами, были представлены структурами высокой электронной плотности, с причудливыми очертаниями, вздутиями и утолщениями (рис. 5а, б), а также веревчатыми структурами, свернутыми в тугую спираль или завиток (рис. 5в). Кроме того, в клетках и межклеточном пространстве встреча-

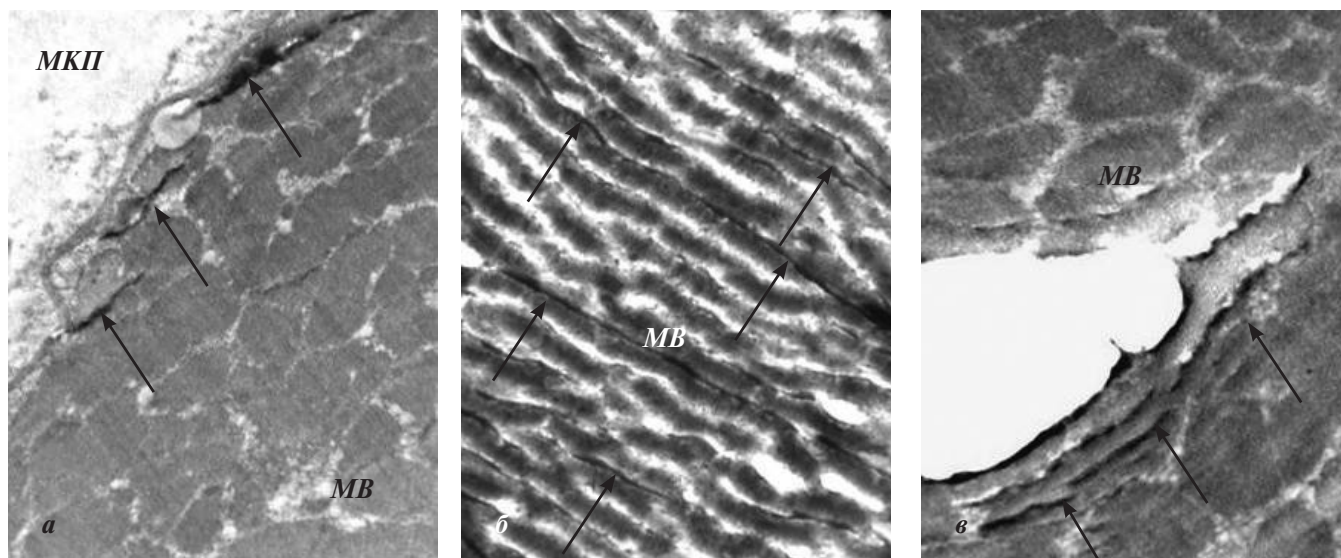


Рис. 4. Состояние мышечной ткани, содержащей L-формы боррелий: а – немногочисленные боррелии с высокой электронной плотностью в мышечном волокне с сохраненной структурой, $\times 15\ 000$; б – мышечное волокно с признаками полного распада, заполненное многочисленными боррелиями, $\times 15\ 000$; в – разрывы ткани, трещины и полости в мышечном волокне в местах скопления спирохет, $\times 30\ 000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

лись скопления мелких везикулярных структур, лежащих свободно или внутри мембраны (рис. 5г).

Характерную картину взаимодействия микроба с клеткой демонстрирует боррелия, мигрирующая сквозь эндотелиальную клетку из сосуда (рис. 6а), или внедряющаяся под базальную мембрану мышечного волокна (рис. 6б), а также в отросток фибробласта (рис. 6в). Немногочисленные лимфоциты, встречавшиеся в эндомизии, всегда были в окружении боррелий (рис. 6г).

Методом электронной иммунной цитохимической реакции были получены убедительные доказательства того, что все формы обнаруженных микроорганизмов действительно являются боррелиями, так как специфическая метка на *Borrelia burgdorferi* локализовалась на поверхности микроорганизмов или вблизи них (рис. 7а, б). В контрольных препаратах метка отсутствовала (рис. 7в).

В мышечных волокнах золотая метка выявлялась в области разрушенных миофибрилл (рис. 8а). С большим постоянством она обнаруживалась вблизи мелких сферических структур (рис. 8б, в), которые было трудно распознать в не обработанных мечеными антителами срезах в связи с малыми размерами и невысокой электронной плотностью этих образований. Реакция антител с антигенами *Borrelia burgdorferi* имела различную интенсивность в разных участках препаратов.

Описанные изменения были в равной степени представлены в случаях с диагнозом боррелиоза, подтвержденного серологическими методами, и в случаях с другими предположительными или дифференциальными диагнозами, где такого подтверждения не было.

Обсуждение

Диагностика нейроборрелиоза трудна особенно в тех случаях, когда в анамнезе нет сведений об инфицировании. В нашем материале в большинстве случаев были исследованы биоптаты пациентов, у которых связь клинических неврологических проявлений с боррелиозной инфекцией не предполагалась. Поэтому мы исследовали материал согласно принятым для мышечных биопсий правилам, используя методы световой микроскопии и гистохимии, но не выявили с их помощью специфических изменений, которые могли служить основанием для диагноза боррелиоза.

При электронной микроскопии в 18 из 40 биоптатов были обнаружены микроорганизмы, идентифицированные как боррелии на том основании, что они были идентичны микробам, выявленным в биоптатах с клиническим диагнозом боррелиоза, и сходны с боррелиями, описанными в литературе [13–17]. Безусловным подтверждением присутствия в ткани именно боррелий явились положительные результаты иммунофлуоресцентного и электроно-иммуноцитохимического анализа с использованием моноклональных антител к антигенам *Borrelia burgdorferi*.

Наличие большого числа боррелий в мышечной ткани позволяет предположить, что и другие органы и ткани, в том числе различные отделы нервной системы, могут быть инвазированы этими микробами, т. е. имеющаяся у больного клиническая симптоматика связана не только с мышечным поражением.

Среди методов морфологического выявления спирохет электронная микроскопия выделяется высокой

чувствительностью. При стандартной глутар-осмиевой фиксации ткани спирохеты импрегнируются осмием, при этом их электронная плотность оказывается настолько высокой, что они без труда обнаруживаются даже в неокрашенных уранилацетатом и цитратом свинца срезах. Однако, как подчеркивается в литературе, спирохеты можно не распознать при отсутствии опыта, особенно если не учитывать их способности трансформироваться и образовывать разнообразные L-формы [18–21]. Для исследователя, имеющего достаточный опыт и знания о метаморфозах спирохет, электронно-микроскопический метод является высокодостоверным. К сожалению, трудоемкость этого метода ограничивает его применение в повседневной практике. Это еще в большей степени относится к методу электронной иммуноцитохимии, который выполняется в очень немногих лабораториях.

Нами найден достаточно надежный способ выявления спирохет в полутонких срезах мышечной ткани. В ходе исследования мы заметили, что в полутонких срезах тех биоптатов, в которых при электронной микроскопии были найдены боррелии, обнаруживались фокальные участки разрушенных мышечных волокон; в местах разрушения и по соседству с ними четко визуализировались боррелии, импрегнированные осмием. В биоптатах, где боррелии не были обнаружены, феномена фокальных разрушений мышечной ткани и спирохет не наблюдалось.

Поскольку до сих пор нет общепринятых специфических морфологических критериев боррелиоза, обнаруженная нами возможность выявления в полутонких осмированных срезах спирохет является новой в визуализации и при наличии сопутствующих тканевых повреждений может рассматриваться как значимый фактор в комплексной диагностике боррелиоза.

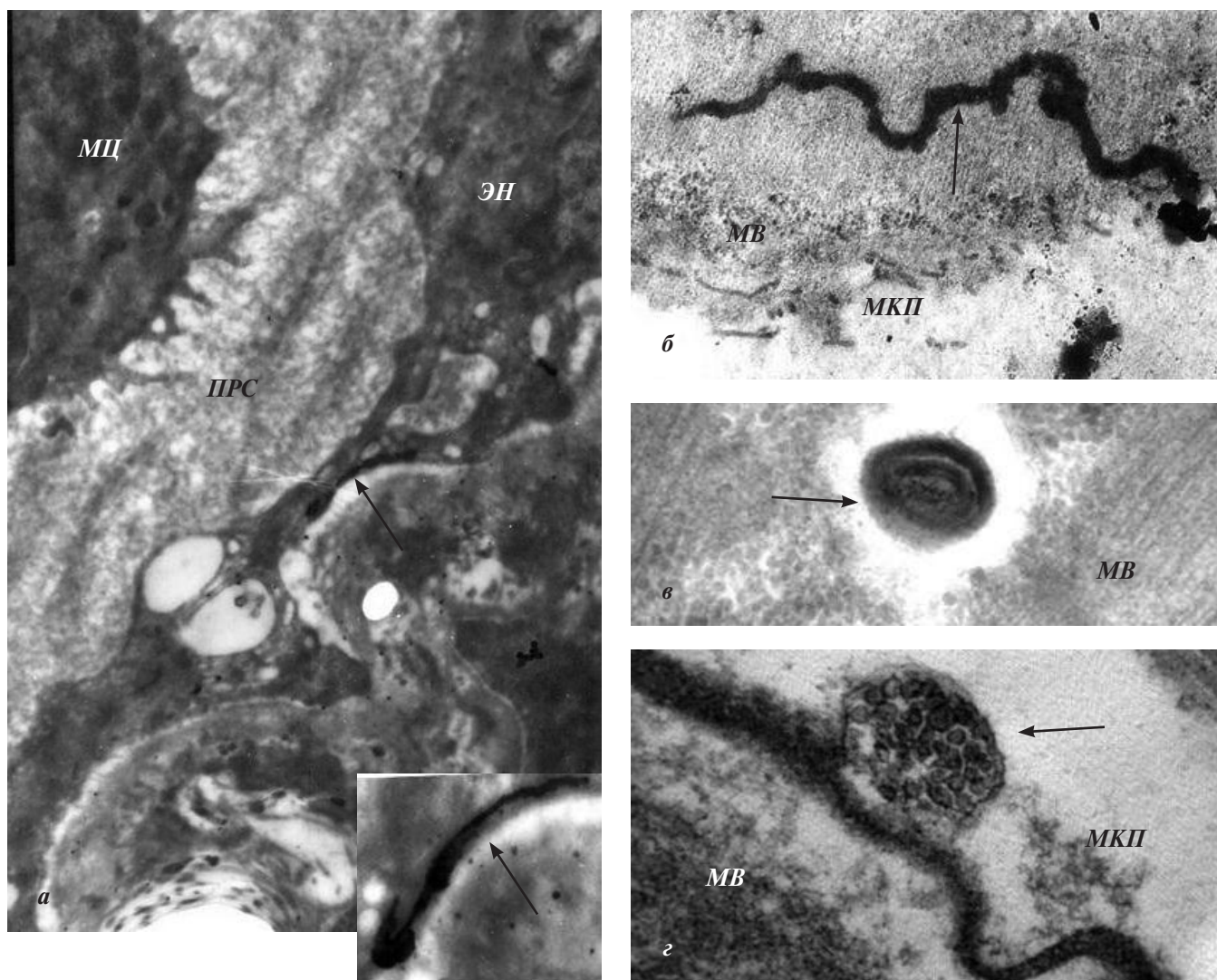


Рис. 5. L-формы боррелий в различных местах мышечной ткани: а – фрагмент стенки и просвета сосуда с L-формой боррелии в эндотелиальной клетке, $\times 20\ 000$, на врезке, $\times 100\ 000$; б – в мышечном волокне, $\times 30\ 000$; в – типичная цистная форма в мышечном волокне, $\times 40\ 000$; г – везикулярная форма в межклеточном пространстве эндомизия, $\times 50\ 000$. Трансмиссионная электронная микроскопия. Условное сокращение: МЦ – моноцит

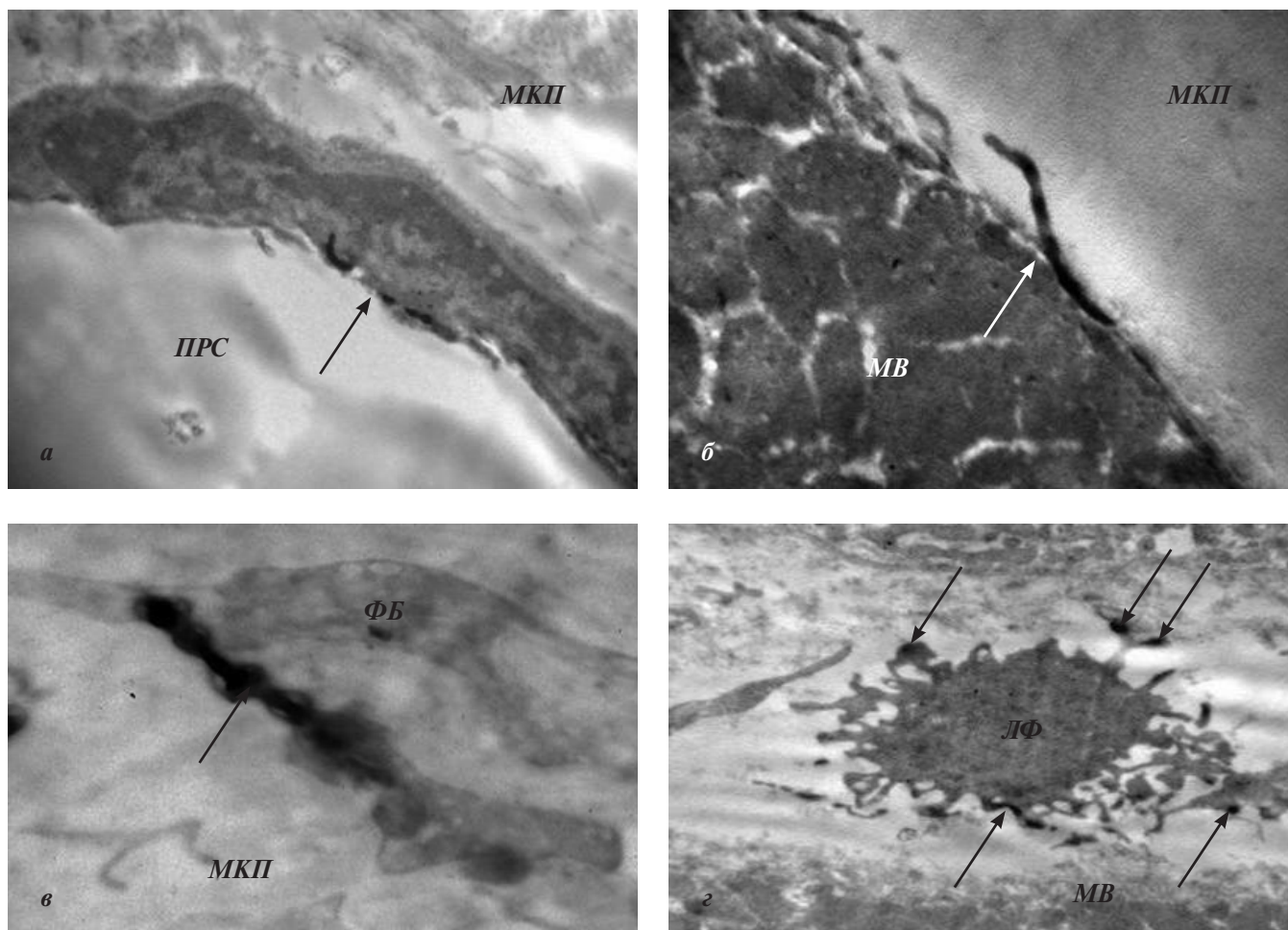


Рис. 6. Трансформированные боррелии, находящиеся в контакте с клетками эндомизия: а – боррелия, пересекающая стенку капилляра, $\times 15\ 000$; б – боррелия, проникающая под базальную мембрану мышечной клетки, $\times 30\ 000$; в – боррелия, фагоцитируемая отростком фибробласта, $\times 50\ 000$; г – боррелии, контактирующие с лимфоцитом (стрелки), $\times 15\ 000$. Трансмиссионная электронная микроскопия. Условные сокращения: ЛФ – лимфоцит, ФБ – фибробласт

В настоящем исследовании было показано, что при боррелиозе наиболее характерно повреждение мышечных волокон. Интенсивность разрушения мышечных волокон находится в прямой зависимости от количества обнаруживаемых в образцах спирохет, которое, как известно, может увеличиваться со временем в результате их размножения в ткани [14]. В тех участках препаратов, где выявлялись единичные спирохеты, ультраструктурные изменения были незначительными, а в местах скопления боррелий наблюдался полный распад мышечных волокон. Размножение боррелий в клетках приводит к разрушению последних и высвобождению возбудителя во внеклеточное пространство.

Следует отметить, что в очагах разрушения мышечных волокон не отмечалась лейкоцитарная или макрофагальная инфильтрация, что может указывать на несостоятельность клеточного звена иммунитета при боррелиозной инфекции. Причинами этого явления согласно данным литературы могут быть:

- повреждение боррелиями иммунных клеток. В опытах *in vitro* показано, что боррелии способны инвазировать и уничтожать Т- и В-лимфоциты и таким способом ликвидировать одну из линий иммунной защиты [22];
- утрата при трансформации боррелий в L-формы их клеточной стенки – основного иммуногенного компонента микроорганизмов, что приводит к неэффективности клеточного и гуморального звена иммунитета [23–25];
- обеспечение боррелий защитой от иммунных факторов организма-хозяина благодаря внутриклеточному паразитированию [16, 24].

Следует учесть, что исследованные нами биоптаты получены от пациентов со значительной давностью заболевания, т. е. с хронической формой болезни.

Пустые пространства и разрывы ткани вокруг спирохет (см. рис. 4б, в) служат иллюстрацией описанной в литературе способности боррелий активировать протеолитические ферменты клеток хозяина [26, 27], разрушать их и продвигаться в них.

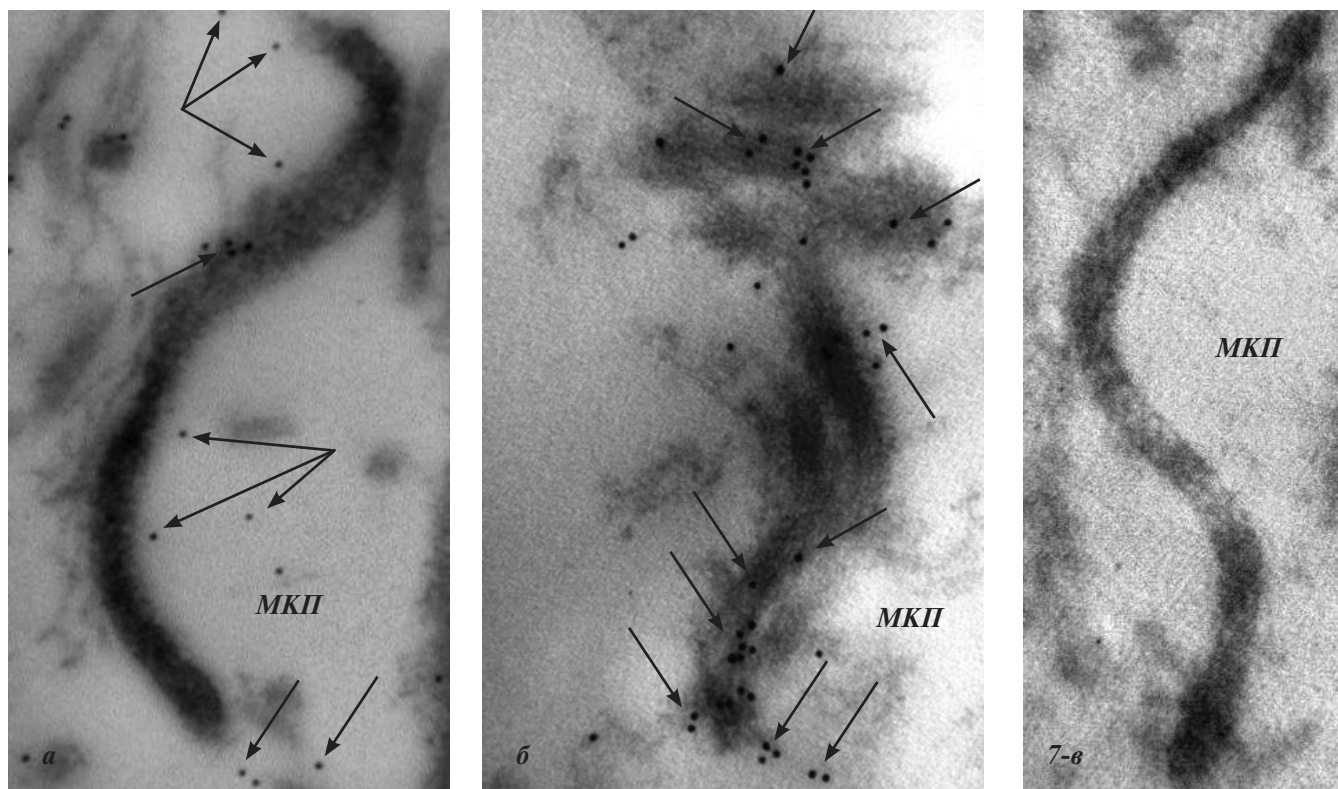


Рис. 7. Субклеточное распределение антигенов *Borrelia burgdorferi* в ткани биоптата: а, б – межклеточное пространство, метка локализуется на микробах и вблизи них (стрелки), $\times 60\ 000$; в – контроль (инкубация без первичных антител), метка отсутствует, $\times 50\ 000$. Электронная иммуноцитохимия с использованием меченных коллоидным золотом антител к антигенам *Borrelia burgdorferi*. Размер частиц коллоидного золота 10 нм.

Представленные в литературе данные о морфологии спирохет и об их взаимодействии с организмом хозяина получены на основании изучения их в культуре ткани и в опытах *in vitro* и *ex vivo* [13, 14, 17, 28]. Работы, в которых боррелии изучались электронно-микроскопически в тканях человека, малочисленны и в основном демонстрируют их вегетативные формы [15, 16, 29].

В нашем исследовании с большой выборкой биопсий мышечной ткани, в которой методом электронной микроскопии были обнаружены и изучены боррелии, демонстрируется огромное разнообразие размеров и форм микроба. Мы показали, что форма и электронная плотность боррелий зависят от их локализации. Боррелии, располагающиеся внеклеточно, как правило, представлены хотя и измененными, но вегетативными формами, похожими на боррелий при их культивировании в клеточных линиях (см. рис. 3). Внутриклеточные особи (см. рис. 4, 5а, б, 6а–г) в большинстве случаев приобретают признаки L-форм, образуют электронно-плотные структуры с вздутиями и выростами, а также микроцисты, способные, как известно, вновь трансформироваться в подвижные организмы [30].

Особый интерес представляют впервые выявленные нами мелкие шаровидные (сферические) объекты, в которых наличие антигенов *Borrelia burgdorferi* было убедительно доказано методом электронной иммуноцитохимии. Анализируя результаты данного исследования в целом, мы не можем не отметить факт высокой частоты выявления боррелиозной инфекции в нашем материале. Ретроспективный анализ результатов электронно-микроскопического исследования 22 мышечных биопсий, проведенных нами в 1990–1997 гг. показал, что только в 1 случае были обнаружены боррелии. В 2004–2010 гг. мы их выявили у 18 пациентов. Возможно, такое увеличение частоты обнаружения инфекционного объекта в мышечных биопсиях является следствием изменения экологической и связанной с ней эндемической ситуации в мире [31, 32], а также с увеличением доли населения со сниженным иммунитетом [23, 33], из которого, по-видимому, и составила группа инфицированных больных, направляемых с неясным диагнозом в НЦН РАМН. Нельзя исключить здесь и роли накопленного опыта, постоянного применения электронного микроскопа и использования впервые обнаруженной нами новой возможности визуализации спирохет в полутонких срезах мышечной ткани, фиксированной осмием.

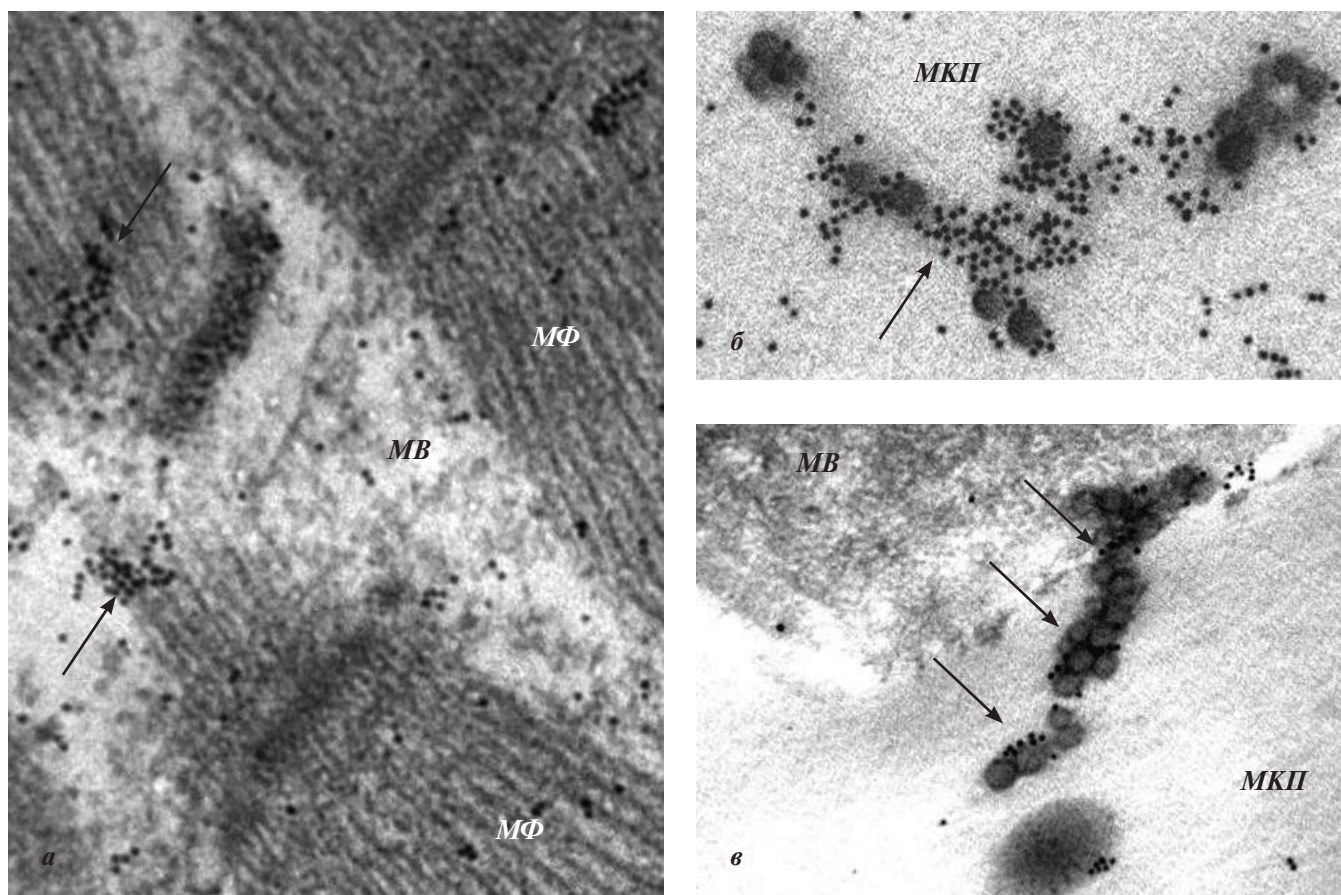


Рис. 8. Локализация антигенов *Borrelia burgdorferi* в мышечной ткани: а – фрагмент продольного среза мышечного волокна, метка концентрируется на месте разрушенных миофибрилл (стрелки), $\times 80\,000$; б – густая концентрация золотой метки вблизи сферических структур в межклеточном пространстве эндомизия, $\times 80\,000$; в – выстроенные в продольный тяж сферические структуры, отороченными золотой меткой у края мышечного волокна (стрелки), $\times 80\,000$. Электронная иммуноцитохимия. Условное сокращение: МФ – мышечные фибриллы

Мы не можем полностью отрицать тот факт, что инфицирование боррелиями у некоторых больных произошло на фоне уже имеющегося неврологического заболевания, что, конечно, не исключает необходимости диагностики и лечения боррелиоза в этих случаях.

Выводы

Обнаружение спирохет *Borrelia burgdorferi* в мышечных биоптатах больных с нервно-мышечной патологией неясного происхождения позволяет считать боррелии этиологическим фактором заболевания.

Оптимальными морфологическими методами диагностики боррелиоза являются иммуноцитохимические методы (световые и электронно-микро-

скопические) с использованием специфических антител к антигенам *Borrelia burgdorferi*.

Электронно-микроскопическое выявление боррелий, в том числе их L-форм, в мышечных биоптатах является высокоинформативным тестом в диагностике хронического боррелиоза, в том числе и нейроборрелиоза.

Наличие очагов повреждения мышечных волокон в биоптате с присутствием спирохетоподобных структур при световой микроскопии полутонких срезов служит поводом для применения более специфических методов, указанных выше, или повторных попыток выявления боррелиоза другими методами, доступными для данного лечебного учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н. Нейроборрелиоз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. В кн.: Нейроинфекции (Аннотированные доклады I национальной конференции с международным участием 28–29 мая 2007 г.). С. 80–83.
2. Хронические нейроинфекции. Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко, С.С. Никитина. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. С. 224–260.
3. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Шипова Е.Г., Степанов И.О. Поражение нервной системы на отдельных стадиях Лайм-боррелиоза. Ж неврол и психиатр 2010;110;2;90–6.
4. Вельгин С.О., Протас И.И., Пономарев В.В. и др. Клинический полиморфизм нейроборрелиоза в поздней стадии заболевания. Ж неврол и психиатр 2006;106:8–51.
5. MacDonald A.B. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease: Demonstration of a spirochete L-cyst form. Annals NY Academy of Sciences 1988; 539:468–70.
6. Margulis L., Maniotis A., MacAllister J. et al. Spirochet round bodies. Syphilis, Lyme disease, & AIDS: Resurgence of “the great imitator”. Symbiosis 2009;47:51–8.
7. Pachner A.R. Borrelia burgdorferi in nervous system: the new “great imitator”. Annals of NY Academy of Sciences 1988; 539:56–64.
8. Dubowitz V., Sewry C. A. (ed. by). Muscle Biopsy. A practice approach. 2007. Saunders, Elsevier London. Third edition.
9. Engel W.K. The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. Neurology 1962;12:778–94.
10. de Koning P., Hoogkamp-Korstanje J.A. Diagnosis of Lyme disease by demonstration of spirochetes in tissue biopsies. Zentralbl Bakteriол Mikrobiол Hyg 1986;263:179–88.
11. de Koning J., Bosma R.B., Hoogkamp-Korstanje J.A. Demonstration of spirochetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. J Med Microbiol 1987;23:261–7.
12. Bettica A., Johnson A.B. Ultrastructural immunogold labeling of glial filaments in osmicated and Epoxy-embedded tissue. J Histochem Cytochem 1990;38:103–9.
13. Comstock L.E., Thomas D.D. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 1989;57:1626–8.
14. Duray P., Yin Sh.-R., Ito Y. et al. Invasion of human tissue *ex vivo* by *Borrelia burgdorferi*. J Infect Dis 2005;191:1747–54.
15. Hulinska D., Jirous J., Valesova M., Hercogova J. Ultrastructure of *Borrelia burgdorferi* in tissue of patients with Lyme disease. J Basic Microbiol 1989;29:73–83.
16. Hulinska D., Basta J., Murgia R., Cinco M. Intracellular morphological events observed by electron microscopy on neutrophil phagocytosis of *Borrelia garinii*. J Spirochetal Tick-Borne Dis 1995;2(4):82–6.
17. Hayes S.F., Burgdorfer W. Ultrastructure of *Borrelia burgdorferi*. In: K. Weber, W. Burgdorfer, eds. Aspects of Lyme borreliosis. Heidelberg: Springer-Verlag, 1993.
18. Aberer E., Kersten A., Klade H. et al. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. Am J Dermatopathol 1996; 18(6):571–9.
19. Brorson Ø., Brorson S.H. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. Infection 1997;25:240–6.
20. Brorson Ø., Brorson S.H., Scethes J. et al. Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:18656–61.
21. Morphological Transformation in *Borrelia burgdorferi* and Other Spirochetes: Observations of Round Forms & Blebs, 1905–2010. 262 Studies (63 on Lyme disease; 199 on other spirochetes) Lust Updated: 26 November 2010.
22. Dorward D.W., Fischer E.R., Brooks D.M. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. Clin Infect Dis 1997;25:52–8.
23. Елисеева И.В., Бабиц Е.М., Волянский Ю.Л. и др. О роли латентных, трудно культивируемых и некультивируемых персистентных бактерий в патологии человека. Анали Мечниковского Института 2006;(1):12–45.
24. Miklosy J., Kasas S., Zurn A.D. et al. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation 2008;5:40.
25. Mac Donald A.B. A life cycle for *Borrelia* spirochetes? Medical Hypotheses 2006;67:810–8.
26. Grab D.J., Perides G., Dumler J.S. et al. *Borrelia burgdorferi*, host-derived proteases, and the blood brain barrier. Infect Immun 2005;73(2):1014–22.
27. Grubhoffer L., Golovchenko M., Vancová M. et al. Lyme borreliosis: insights into tick-host-borrelia relations. Folia parasitologica 2005;52:279–94.
28. Barbour A.G., Hayes S. Biology of *Borrelia* Species. Microbiol Rev 1986: 381–400.
29. Chary-Valckenaere I., Jaulhac B., Champigneulle J. et al. Ultrastructural demonstration of intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* in Lyme arthritis. Brit J Rheumatol 1998;37:468–9.
30. Al-Robaiy S., Dihazi H., Kacza J. et al. Metamorphosis of *Borrelia burgdorferi* organisms – RNA, lipid and protein composition in context with the spirochetes' shape. J Basic Microbiology, Suppl: Med Microbiol 2010;50, Issue Suppl 1:5–17.
31. Hofhuis A., van der Giessen J.W.B., Borgsteede F. et al. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in last past 10 years. Euro Surveill 2006;11:22/06/2006.
32. Lindgren E., Jeanson T.G.T. Lyme borreliosis in Europe: Influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. In: Climate Change and Adaptation Strategies for Human Health [B. Menne and K. Ebi (eds.)]. Darmstadt: Steinkopff, 2006; s.157–188.
33. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: Фолиант, 2000. 932 с.

Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена–Мебууса

Н.А. Шнайдер¹, Т.Я. Николаева², Е.Н. Бороева³, Г.М. Пшенникова², Н.В. Лугинов⁴, Ю.С. Панина¹

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

²ФГАУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России;

³ГБУ «Республиканская больница № 1 – национальный центр медицины»;

⁴ГБУ «Республиканская больница № 2 – центр экстренной медицинской помощи», Якутск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер N.A.Schnaider@yandex.ru

В статье рассматриваются современные подходы к клинико-лабораторной диагностике конечностно-поясной мышечной дистрофии с акцентом на аутосомно-доминантные формы заболевания. Авторами представлено собственное клиническое наблюдение случая с поздней диагностикой пельвиофemorальной формы конечностно-поясной мышечной дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования у пациентки 37 лет.

Ключевые слова: нервно-мышечные болезни, мышечная дистрофия Эрба, конечностно-поясная мышечная дистрофия, прогрессирующая мышечная дистрофия, миотилинопатия, ламинопатия, кавеолинопатия, генетика человека, кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография мышц

Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: Leyden–Möbius pelvifemoral form

N.A. Shnyder¹, T. Ya. Nikolayeva², E.N. Boroeva³, G.M. Pshennikova², N.V. Luginov⁴, Yu.S. Panina¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education of Russia;

³National Medicine Center, Republican Hospital One;

⁴Emergency Medical Care Center, Republican Hospital Two, Yakutsk

The paper considers current approaches to the clinical laboratory diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy with emphasis on its autosomal dominant forms. The authors describe their clinical observation of a case of late diagnosis of the pelvifemoral form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy in a 37-year-old patient.

Key words: neuromuscular disorder, Erb's muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, progressive muscular dystrophy, myotilinopathy, laminopathy, caveolinopathy, human genetics, cardiomyopathy, muscle magnetic resonance imaging

Дефиниция

Конечностно-поясная мышечная дистрофия (КПМД, limb-girdle muscular dystrophy – LGMD) также известна как мышечная дистрофия Эрба (Erb's muscular dystrophy). По своей сути, КПМД (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – G 71.0) – это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний мышц со сходным фенотипом (мышечной слабостью вследствие генерализованного поражения проксимальных мышц конечностей с медленно прогрессирующим темпом развития заболевания) [1, 2].

В настоящее время показано, что развитие КПМД может быть обусловлено генетически детерминированными дефектами различных клеточных компонентов, в том числе внеклеточного матрикса [3], клеточных мембран и ассоциированных белков (саркогликанов, кавеолина-3, дисферина, интегринов) [4–6], клеточных ферментов (калпаина-3) [7], органелл или функ-

ции саркомера (телетонина, миотилина, титина) [8–10], а также ядерных белков (ламинонов) [11, 12]. Группа наследственных нейромышечных болезней, входящих в группу КПМД, подразделяется на формы с аутосомно-рецессивным (АР) и аутосомно-доминантным (АД) типом наследования. В последние годы показаны многочисленные аллельные ассоциации в различных генах, связанных с развитием КПМД. Открытие причинных генных мутаций различных клинических форм КПМД в течение последнего десятилетия позволяет улучшить понимание патогенеза нарушений функций мышц и вселяет надежду на то, что достижения медицинской генетики помогут найти пути патогенетического лечения. Однако на сегодняшний день молекулярно-генетическое тестирование причинных генных мутаций КПМД в подавляющем большинстве случаев доступно лишь в коммерческих или научно-исследовательских лабораториях.

Краткая история

Мышечная дистрофия, вероятно, была известна древним египтянам, о чем свидетельствуют резные надписи на стенах пирамид (около 2500 г. до н.э.). В 1852 г. Е. Мегуон описал характерный фенотип у некоторых своих пациентов, что, возможно, было первым описанием либо КПМД, либо доброкачественной Х-сцепленной мышечной дистрофии [13]. Позже G.V.A. Duchenne описал наиболее известную форму мышечной дистрофии у детей, которая носит его имя – прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. E. Leyden (1876 г.) и P.J. Möbius (1879 г.) независимо друг от друга описали пельвиофemorальную мышечную дистрофию [14, 15]. В 1884 г. W.H. Erb описал мышечную дистрофию с преобладанием поражения плечелопаточных мышц [16]. Следует отметить, что термины «мышечная дистрофия» и «мышечная атрофия» долгое время были взаимозаменяемыми, однако в 1891 г. W.H. Erb ввел понятие мышечной дистрофии как наследственного дегенеративного заболевания мышц [17]. Эта дефиниция сохраняется и в настоящее время. В 1935 г. S. Nevin сообщил о клиническом наблюдении доброкачественного течения КПМД у отца и сына, предположив АД-тип наследования заболевания [18]. В последующие годы клинические формы мышечной дистрофии не изменились, и традиционно рассматриваются как подтипы КПМД.

В XX в. отмечено увеличение числа описаний случаев КПМД с поражением верхних и нижних конечностей. Наибольший интерес в этом аспекте вызывают наблюдения 123 случаев КПМД из Дании [19] и 60 семей с мышечной дистрофией из Северной Ирландии [20, 21]. Исследователи впервые попытались выделить КПМД из числа других клинических форм мышечной дистрофии на основании клинических, генетических, электрофизиологических и гистологических исследований. J.N. Walton и F.J. Nattrass, исследовав 105 пациентов с мышечной дистрофией с северо-востока Англии, предложили новую классификацию КПМД, которая широко применялась в клинической практике до 1995 г. [22]. Они объединили пельвиофemorальную (Лейдена–Мебиуса) и плечелопаточную (Эрба) формы заболевания взрослых в мышечную дистрофию с поздним дебютом, используя термин КПМД, чтобы отделить эту группу мышечной дистрофии от Х-сцепленной и плечелопаточнолицевой мышечных дистрофий. Такой подход был обусловлен тем, что «их наблюдения не выявили каких-либо существенных различий в истории развития заболевания и типе наследования в этих случаях, которые могли быть связаны с излюбленным поражением мышц и возрастом дебюта» [23, 24]. Классификация КПМД претерпела революционные изменения в связи с бурным развитием молекулярной генетики. Последняя классификация, предложенная в ходе рабочего совещания экспертов в 1995 г., основана на клинических и молекулярных ха-

рактеристиках различных форм заболевания. В соответствии с ней КПМД подразделяются на случаи с АД-типом наследования (КПМД 1 типа) и с АР-типом наследования (КПМД 2 типа) [25]. Оба типа имеют подтипы, список которых продолжает расширяться [26].

Патофизиология

Дефекты белков, функция которых нарушается при различных клинических формах КПМД, могут наблюдаться на уровне различных путей реализации биологической функции мышц [27]. Эти дефекты могут быть разделены на группы в зависимости от клеточ-

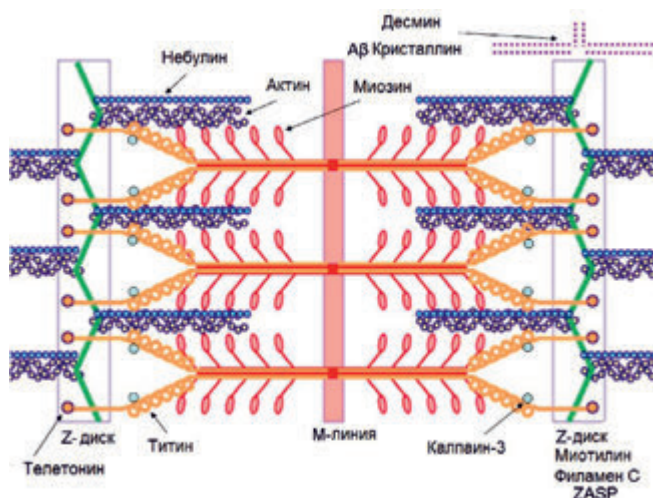


Рис. 1. Схема саркомера с мечеными молекулярными компонентами, которые вызывают КПМД или миофибриллярные миопатии. Мутации генов актина и небулина могут быть причинами врожденной немалиновой миопатии, а мутации гена миозина – семейной гипертрофической кардиомиопатии (иллюстрация д-ра F. Schoeni-Affoher, университет Фрайберга, Швейцария; адаптирована авторами)

ной локализации. К ним относятся белки, связанные с сарколеммой (рис. 1), белки, связанные с сократительным аппаратом мышечной клетки, и различные ферменты, участвующие в мышечной функции. Однако, несмотря на первичный дефект, для многих клинических форм КПМД точный механизм, приводящий к развитию дистрофического фенотипа, до настоящего времени не выяснен. Следует отметить, что для различных форм КПМД характерно нарушение различных конкретных функций белков или ферментов мышечной ткани.

Эпидемиология

Средняя частота встречаемости всех форм КПМД составляет около 5–70 случаев на 1 млн населения (варьирует в ряде стран). Распространенность тех или иных клинических форм КПМД неодинакова и зависит от этнической группы и географического региона [28–30]. По данным исследований зарубежных авторов,

основанных на иммунохимических исследованиях и генетическом тестировании, КПМД 2А типа — наиболее распространенная форма заболевания: 8–26 % всех КПМД. В некоторых популяциях встречается только одна клиническая форма КПМД (например, на острове Реюньон, в Стране Басков), с очень высокой распространенностью (до 48–69 случаев на 1 млн) [31]. КПМД 2В типа также довольно распространенная форма заболевания, составляющая 3–19 % всех случаев КПМД. В то же время КПМД 2I типа, наиболее распространенная в некоторых регионах Северной Европы (Дания, Англия), за их пределами встречается реже и составляет не более 3–8 % всех случаев КПМД [32].

Саркогликанопатии (КПМД 2С — КПМД 2F) относятся к распространенным причинам развития КПМД, достигая 3–18 % (с высокой частотой тяжелых случаев заболевания) [33, 34]. Как и при других формах КПМД, различные саркогликанопатии неравномерно представлены в различных популяциях (в одних популяциях описаны все 4 формы саркогликанопатий, в других — описан лишь 1 тип мутации), что, вероятно, связано с феноменом «родоначальника» и инбридингом (кровным родством) среди населения отдельных этнических групп или географических изолятов. КПМД 2С типа распространена в Тунисе, КПМД 2D типа — в Европе, США и Бразилии. Кроме того, в Бразилии часто встречаются КПМД 2Е и КПМД 2F типов [35, 36]. В целом КПМД 2D типа (α -саркогликанопатия) встречается в 2 раза чаще, чем КПМД 2С (γ -саркогликанопатия) и КПМД 2Е (β -саркогликанопатия) [37], а КПМД 2F типа (δ -саркогликанопатия) — самая редкая клиническая форма заболевания [38]. Все врожденные мышечные дистрофии могут иметь КПМД-подобный фенотип, при этом в базе данных ОММ зарегистрированы лишь 4 врожденные формы КПМД (КПМД 2I, КПМД 2K, КПМД 2M и КПМД 2N) [39]. Случаи КПМД описаны у представителей всех рас и этнических групп. Как АД, так и АР-формы КПМД с одинаковой частотой встречаются у обоих полов (без гендерных различий).

Клиника АД-форм КПМД

Возраст дебюта КПМД варьирует в зависимости от типа наследуемой мутации. Кроме того, возраст дебюта может варьировать и в семьях с одной и той же причинной генной мутацией. Первые клинические симптомы КПМД появляются в возрасте от 1 до 50 лет, а у некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно (неполная пенетрантность). Наиболее часто КПМД дебютирует в конце 1-го или 2-го десятилетия жизни (реже в среднем возрасте). Заболевание встречается у индивидуумов мужского и женского пола. Характерно вовлечение в патологический процесс мышц плечевого и тазового поясов, тяжелая инвалидизация пациентов развивается в течение 20–30 лет от дебюта заболевания. Псевдогипертрофии мышц и/или контрактуры наблюдаются редко. В целом АД-формы КПМД встречаются

намного реже, чем АР-формы, и составляют не более 10 % всех случаев. У пациентов с АД-типом наследования КПМД заболевание имеет более позднее начало и медленный темп прогрессирования, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови не столь велико по сравнению с больными с АР-формами КПМД (табл. 1).

Для КПМД 1А типа (миотилинопатия) характерен дебют от подросткового возраста до 60–70 лет с мышечной слабости дистальных отделов нижних конечностей, с частыми падениями (возможен также дебют с поражения как дистальных, так и проксимальных отделов нижних конечностей или с поражения только проксимальных отделов) [40]. Прогрессирование заболевания с нарастанием выраженности мышечных гипотрофий и мышечной слабостью характерно для всех пациентов с поражением проксимальных и дистальных отделов конечностей. Характерно медленно прогрессирующее течение с нарушением способности к самостоятельному передвижению на поздних стадиях развития заболевания или (реже) с развитием дыхательной недостаточности. Возможно появление заметной дизартрии. Частота встречаемости кардиомиопатии или аритмии достигает 50 % случаев. Более чем в половине случаев развивается дистальная невропатия, которая служит причиной слабости дистальных отделов мышц нижних конечностей.

КПМД 1В типа (ламинопатия, аллельные формы с АД-типом наследования мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса) характеризуется более ранним дебютом — с детства (младше 10 лет) до 30–35 лет. Заболевание медленно прогрессирует, приводя к появлению мышечной слабости дистальных отделов конечностей. Возможны присоединение мышечной слабости на уровне дистальных отделов и вовлечение в патологический процесс мышц лица на поздних стадиях развития заболевания. Поражение миокарда, включая дилатационную кардиомиопатию, атриовентрикулярную блокаду и желудочковые аритмии, дебютирует в возрасте 30–50 лет и встречается у 2/3 пациентов [41–44].

КПМД 1С типа (кавеолинопатия) характеризуется дебютом в 1-й или 2-й декаде жизни, но может возникнуть и у молодых взрослых [45]. Начинается заболевание, как правило, с проксимальной мышечной слабости, реже — с дистальной мышечной слабости. Темп прогрессирования варьирует от медленного до умеренного и может быть различным даже у больных членов одной семьи. Реже у пациентов с КПМД 1С типа на первый план выступают мышечные боли (миалгии) и судороги пораженных мышц (крампи) без явной мышечной слабости. Описаны пациенты с повышенным уровнем КФК без проксимальной мышечной слабости, но с миалгией и крампи, слабостью дистальных отделов, гипертрофической кардиомиопатией. Другие пациенты имеют проксимальную слабость мышц, мышечные гипертрофии или миалгии [46].

КПМД 1D типа встречается очень редко (OMIM 603511). Характерен дебют в зрелом возрасте с проксимальной мышечной слабости. Темп прогрессирования заболевания – медленный. Может присутствовать дизартрия [47].

КПМД 1E типа (дилатационная кардиомиопатия с нарушением сердечной проводимости и мышечной дистрофией, OMIM 602067) также является редкой клинической формой (описана одна большая семья). Начало заболевания – в раннем взрослом возрасте с проксимальной мышечной слабости. Темп прогрессирования – медленный. Нарушения сердечного ритма и кардиомиопатия отмечаются у всех пациентов, начиная с 1–2-го десятилетия после появления мышечной слабости. Может привести к внезапной сердечной смерти [48].

КПМД 1F типа – редкое заболевание (описана одна большая семья), дебют варьируется – от первого года жизни до середины 5-го десятилетия. Характерно раннее появление слабости проксимальных отделов мышц конечностей с вовлечением дистальных отделов по мере прогрессирования заболевания. Пациенты

Таблица 1. АД-формы КПМД: клиническая характеристика (E. Pegoraro, E.P. Hoffman, 2012)

Клиническая форма	Возраст дебюта (средний)	Признаки заболевания		Поздние симптомы
		Симптомы	Проявления	
Миотилинопатия (КПМД 1A типа)	18–40 лет	Проксимальная мышечная слабость	Уплотнение ахиллова сухожилия Дизартрия, речь с носовым оттенком голоса (50 %) Дисфагия Дыхательная недостаточность	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1B типа	От новорожденных до взрослых; ~1/2 случаев с дебютом в детском возрасте	Проксимальная слабость нижних конечностей	–	Негрубые контрактуры коленных суставов Аритмия и другие сердечные осложнения (25–45 лет) Внезапная смерть
Кавеолинопатия (КПМД 1C типа)	~5 лет	Крампи Умеренная проксимальная мышечная слабость Мышечная ригидность Мышечная боль, индуцированная физическими упражнениями	Гипертрофия икроножных мышц	–
КПМД 1D типа	< 25 лет	Нарушения сердечной проводимости, проксимальная мышечная слабость	–	Все индивидуумы наблюдаются амбулаторно
КПМД 1E типа	18–40 лет	Прогрессирующая проксимальная или дистальная мышечная слабость нижних конечностей с постепенным вовлечением непораженных отделов	Негрубая контрактура голеностопного сустава описана у 1 пациента	Необходимость в инвалидной коляске возникает в возрасте 45–62 лет
КПМД 1F типа	1–58 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних и верхних конечностей	Сывороточная КФК (от нормы до 20-кратного повышения)	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1G типа	30–47 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Прогрессирующее ограничение сгибания пальцев кистей и стоп	Мышечная слабость проксимальных отделов верхних конечностей
КПМД 1H типа	16–50 лет (пик в возрасте 39 лет)	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Гипотрофия мышц тазового пояса с гипертрофией икроножных мышц	–

с ранним дебютом имеют быстрый темп прогрессирования заболевания; инвалидизация происходит к 20–30-летнему возрасту с возможностью передвижения только на инвалидной коляске. В патологический процесс могут вовлекаться мимические мышцы, дыхательная мускулатура, аксиальная мускулатура с вторичным формированием деформаций позвоночника [49].

КПМД 1G *muna* – редкое заболевание (описана одна семья), дебют в возрасте 30–40 лет со слабости мышц проксимальных отделов конечностей. Темп прогрессирования – медленный [50].

КПМД 1H *muna* – редкое заболевание (описана одна итальянская семья) [51]. Дебют заболевания либо с 4–5-го десятилетия жизни с медленно прогрессирующей мышечной слабости верхних и нижних конечностей, либо во 2–3-м десятилетии с гипертрофии икроножных мышц и/или мышечной слабости.

Дифференциальная диагностика

Особенности клинического течения, характерные для основных форм КПМД, полезно учитывать прежде всего при дифференциальной диагностике на ранних стадиях развития заболевания. Для КПМД 1A типа типичны дизартрия и дисфагия, может присутствовать мышечная слабость дистальных отделов конечностей. Для КПМД 1B типа характерны частые сердечные осложнения, включая кардиомиопатию и нарушение сердечного ритма, возможно наличие семейной истории случаев внезапной сердечной смерти; типичны респираторные осложнения и формирование контрактур [52]. При КПМД 1C типа дебют клинической симптоматики обычно отмечается в детском возрасте, пациенты жалуются на мышечные боли (миалгии) и судороги мышц (кramпи) без симптоматики явной мышечной слабости или при повышении уровня КФК в сыворотке крови.

Кроме того, необходимо дифференцировать АД-формы КПМП (КПМД 1-го типа) и AP-формы (КМПД 2-го типа). Так, для КПМД 2A типа наиболее характерны выраженные атрофии перилопаточных мышц, бицепсов, ягодичных мышц, мышц бедер; дебют заболевания может быть с поражения мышц ног и нарастающих расстройств ходьбы; типичны контрактуры (в этом случае необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения КПМД 1B типа, мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, миопатии Бетлема, недостаточности ламинина α -2). КПМД 2A типа служит частой причиной бессимптомного повышения уровня КФК в крови [53]. При КПМД 2B типа у пациентов возможны раннее развитие слабости и/или атрофии икроножных мышц (обнаруживается только при магнитно-резонансной томографии – МРТ), ходьба «на цыпочках» (пальцах стоп), переваливающаяся («утиная») походка, атрофия дистальных отделов бицепсов, относительная сохран-

ность перилопаточных и дельтовидных мышц; возможен, но нетипичен дебют в детском возрасте; характерен внезапный дебют в позднем подростковом возрасте или в начале 2-го десятилетия жизни; нередко таким пациентам ошибочно ставят диагноз полимиозита. Пациенты с КПМД 2C–2F типов могут иметь фенотип, напоминающий мышечную дистрофию Дюшенна и/или Беккера, с дополнительным вовлечением в патологический процесс окололопаточных мышц с формированием крыловидных лопаток; мышечные гипертрофии – обычное явление, особенно это касается икроножных мышц и мышц языка; психическое развитие в норме; у некоторых пациентов диагностируют кардиомиопатию; типичны респираторные осложнения [54, 55]. При КПМД 2G типа изначально возникает слабость большеберцовых мышц, что является причиной неустойчивости при ходьбе и частых падений, типичных для данного фенотипа КПМД [56]. При КПМД 2H типа возможны случаи позднего дебюта заболевания, медленный темп прогрессирования, отсутствие вовлечения в патологический процесс миокарда, хотя электрокардиография (ЭКГ) иногда выявляет умеренные изменения (эта форма КПМД очень редка, описаны случаи почти исключительно среди популяции гуттеритов – североамериканской колонии анабаптистов, в настоящее время достигающей 42 тыс. человек) [57]. КПМД 2I типа имеет широкий спектр клинических симптомов с видимыми гипертрофиями мышц и кардиомиопатией (Дюшенна-подобный фенотип); типичны респираторные осложнения; отмечаются гипертрофия мышц языка, выраженная мышечная слабость и атрофии мышц плечевого пояса, мышц-сгибателей шеи, аксиальных мышц, что помогает в дифференциальной диагностике КПМД 2I и мышечной дистрофии Дюшенна [58]. КПМД 2J типа – тяжелая форма заболевания, описанная среди финского населения; характерно поражение дистальных мышц, страдающих по мере прогрессирования заболевания; нет слабости мышц лица [59]. КПМД 2K типа может дебютировать с глобальной задержки развития, включая задержку психомоторного, речевого развития; возможны умственная отсталость и микроцефалия.

Также необходимо дифференцировать КПМД и миофибрилярные миопатии (МФМ), которые чаще связаны с генетически детерминированным дефектом белка десмина. Относительная частота мутаций гена десмина не установлена, при этом десминопатия, вероятно, самая распространенная клиническая форма МФМ, а α - β -кристаллинопатия – наименее распространенное явление. Более чем у половины больных с МФМ причинная генная мутация неизвестна. Возраст дебюта варьирует от 7 до 77 лет (в среднем 54 года), за исключением больных с мутациями гена селенопротеина N, которые имеют дебют при рождении ребенка, и 1 описанного пациента с мута-

цией гена ламина и дебютом заболевания в возрасте 3 лет. Пациенты с десминопатией часто имеют развернутую клиническую симптоматику в раннем взрослом возрасте, а пациенты с миотилинопатией и филаминопатией – в возрасте старше 50 лет. Клинически эта группа заболеваний является гетерогенной, характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью проксимальных и дистальных мышц у большинства пациентов (в 25 % случаев отмечается только дистальная слабость, что в целом характерно для миотилинопатии, еще в 25 % случаев отмечается только проксимальная мышечная слабость, что характерно для филаминопатии). Важно помнить, что при МФМ возможен фенотип, типичный для КПМД, что требует проведения ДНК-диагностики и иммуногистохимического исследования пораженных мышц для уточнения клинического диагноза [60].

Необходимо дифференцировать КПМД и другие наследственные и приобретенные заболевания мышц, включая врожденную мышечную дистрофию, врожденные миопатии [61], мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, плечелопаточнолицевую мышечную дистрофию, дистрофинопатии, спинальную мышечную атрофию, первичный боковой амиотрофический склероз, метаболические миопатии (в том числе эндокринные), полиомиозит/дерматомиозит, хронические воспалительные миопатии, стероидиндуцированные миопатии, паранеопластическую миопатию при злокачественных новообразованиях, полиартриты, ревматоидный артрит, склеродермию.

Лабораторная диагностика

Больным с подозрением на КПМД показано исследование уровня КФК в сыворотке крови. Для АД-формы КПМД 1С типа характерно значительное повышение уровня КФК (в 5–25 раз выше нормы), все остальные АД-формы КПМД чаще имеют умеренное повышение уровня КФК – результаты исследования могут варьировать от нормы до 15-кратного повышения. При АР-формах КПМД возможно выявление чрезвычайно высокого уровня КФК. Саркогликанопатии (КПМД 2С–2F типов) и КПМД 2В типа характеризуются значительным по сравнению с нормой (10–150-кратным) повышением уровня КФК, тогда как другие АР-формы КПМД сопровождаются 3–80-кратным повышением. Для МФМ характерно «негрубое» повышение уровня КФК – до 7-кратного по отношению к норме [62, 63].

Молекулярно-генетическое тестирование в настоящее время доступно для детекции мутаций генов калпаина-3, кавеолина-3, дисферина, FKBP, ламина А/С и всех саркогликанов [64, 65]. Причинные генные мутации АД-форм КПМД представлены в табл. 2.

МРТ может помочь дифференцировать клинические формы КПМД [66]. Характерно гиперинтенсивное

изменение сигнала на T1-взвешенных режимах сканирования. У пациентов с КПМД 2I типа обычно выявляются самые значительные МРТ-изменения в задней и приводящей мышцах бедра, менее значительные изменения – в ягодичных и икроножных мышцах. Пациенты с КПМД 2А типа имеют существенные МРТ-изменения в задней и приводящих мышцах бедра, более легкие изменения – в портняжной мышце. У них также выявляют серьезное и избирательное поражение медиальной икроножной и камбаловидной мышц. Пациенты с КПМД 2В типа могут иметь варибельную МРТ-картину с признаками изменения магнитно-резонансного (МР) сигнала от икроножных и ягодичных мышц, а также передних и задних мышц бедра. При КПМД 2D типа МРТ-изменения передней группы мышц бедер более значительны по сравнению с задней поверхностью бедра [67].

Игольчатая электромиография (ЭМГ) и стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), включая исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным (СРВм) и сенсорным (СРВс) волокнам периферических нервов, проводятся всем пациентам с подозрением на КПМД, чтобы подтвердить или исключить миопатический характер поражения. Результаты ЭНМГ нормальны при КПМД, за исключением КПМД 1А типа (миотилинопатии), при кото-

Таблица 2. Молекулярная генетика АД-форм КПМД (E. Pegoraro, E.P. Hoffman, 2012)

Болезнь	Генетический символ (локус)	Хромосомный локус
КПМД 1А (миотилинопатия)	MYOT	5q31.2
КПМД 1В (ламинопатия)	LMNA	1q22
КПМД 1С (кавеолинопатия)	CAV3	3p25.3
КПМД 1D	DES	2q35
КПМД 1E	DNAJB6	7q36.3
КПМД 1F	Неизвестен	7q32.1-q32.2
КПМД 1G	Неизвестен	4q21
КПМД 1H	Неизвестен	3p25.1-p23

рой более чем в 50 % случаев развивается дистальная невропатия, служащая причиной слабости дистальных отделов мышц нижних конечностей; поэтому при ЭНМГ может выявляться умеренное снижение СРВс и СРВм. ЭМГ выявляет снижение амплитуды и продолжительности М-ответа, спонтанную активность (полифазные потенциалы), сдвиг гистограммы влево,

характерные для первично-мышечных заболеваний [68]. Аномальная спонтанная активность в виде фибрилляций и положительных острых волн, описанная в нескольких случаях КПМД, нетипична [69]. Если такие изменения выявляются при ЭМГ, врачу следует провести дифференциальную диагностику для исключения воспалительных миопатий (полимиозита) [70].

ЭКГ показана всем пациентам с КПМД, особенно с АД-типом наследования. В частности, при КПМД 1А и 1В типов вовлечение в патологический процесс миокарда отмечено в 50–65 % случаев. Кардиомиопатии и сердечные аритмии могут привести к клинически значимым и жизнеугрожающим осложнениям, включая синдром внезапной смерти. У пациентов с КПМД 1Е типа дилатационная кардиомиопатия и дефекты сердечной проводимости (аритмии) наряду с мышечной дистрофией относятся к ведущим клиническим проявлениям заболевания. При АР-формах КПМД кардиомиопатия наблюдается редко, за исключением КПМД 2G и 2I типов, при которых в 30–50 % случаев выявляется кардиомиопатия от легкой до умеренной степени тяжести [71]. Для пациентов с саркогликопатами (чаще всего с КПМД 2Е и 2F типов) кардиомиопатия остается значимой проблемой. При МФМ сердечные осложнения типичны (выявляются более чем в 50 % случаев), возможен дебют заболевания с кардиомиопатией или нарушения сердечной проводимости. Важно проведение ежегодного ЭКГ-скрининга и по возможности эхокардиографии (ЭхоКГ), особенно у пациентов с развернутой клиникой КПМД [72].

На развернутых стадиях КПМД с вовлечением аксиальной респираторной мускулатуры важен респираторный мониторинг [73, 74].

Биопсия пораженных мышц является наиболее важным методом диагностики КПМД [75]. В большинстве случаев КПМД при проведении рутинного гистохимического исследования выявляются характерные черты дистрофического поражения мышц, в том числе признаки дегенерации и регенерации мышечных волокон различной степени тяжести, изменение размера волокон с маленькими круглыми волокнами, фиброз эндомизия. Как перспективный метод определения характера поражения мышц рассматривается иммуногистохимическое исследование с применением специфических антител (например, антител к саркогликану, дисферлину, калпаину-3 и др.).

Пренатальная диагностика при вынашивании беременности с повышенным риском наследования заболевания возможна для некоторых клинических форм КПМД с помощью анализа ДНК, выделенной из клеток плода, полученных путем амниоцентеза в сроки гестации от 15 до 18 нед или биопсии хориона в сроки гестации от 10 до 12 нед. Причинная генная мутация у пострадавшего члена семьи должна быть определена до проведения пренатальной диагностики [76]. Предимплантационная генетическая диагности-

ка возможна для молодых семей, в которых причинные генные мутации, ответственные за развитие той или иной формы КПМД, уточнены у пострадавшего члена семьи (будущего отца или матери ребенка) в исследовательской лаборатории или клинически. Такой вид диагностики чаще используется в центрах (клиниках) экстракорпорального оплодотворения [77]. Оптимальное время для медикогенетического консультирования семьи, определения генетического риска, уточнения статуса носителя и обсуждения возможности и сроков проведения пренатальной диагностики – за 6–12 мес до наступления запланированной беременности. Проведение медикогенетического консультирования (обсуждения как потенциального риска для потомства, так и репродуктивного варианта) чрезвычайно важно для отягощенных по КПМД семей.

Лечение

Специфического (патогенетического) лечения, доступного и эффективного для любого из клинических форм КПМД, в настоящее время нет, однако интенсивная симптоматическая терапия необходима для сохранения функций пораженных мышц, снижения темпов прогрессирования заболевания и увеличения продолжительности жизни пациента. Важно проведение мер по профилактике и коррекции скелетных аномалий, таких как сколиоз и контрактуры крупных суставов конечностей, а также с целью сохранения способности пациента к самостоятельному передвижению. Агрессивное использование пассивного растяжения, общеукрепляющих средств, физиотерапии, механических приспособлений, таких как трости, ходунки, ортопедические стельки (инвалидные коляски – по мере необходимости), позволяют пациенту оставаться мобильным и независимым так долго, насколько это возможно. Важным моментом является контроль веса – соблюдение диеты и профилактика ожирения [78].

Профилактика и коррекция сердечных осложнений – другая составляющая ведения пациентов с КПМД. При серьезных нарушениях сердечного ритма должен быть своевременно решен вопрос об имплантации кардиостимулятора, особенно при КПМД 1В и 1Е типов. В случае присоединения дыхательной недостаточности, включая синдром апноэ сна, рекомендуется использование дыхательного оборудования (ViPAP-терапия и/или CPAP-терапия), это может помочь улучшить функцию дыхательных мышц и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Необходимо диспансерное наблюдение пациента у кардиолога и пульмонолога с комплексным обследованием пациента с КПМД по крайней мере 1 раз в год, особенно если больной имеет симптомы сердечной или дыхательной недостаточности. Во время каждого визита пациента с наследственной нейромышечной патологией к специалисту по плану диспансерного на-

блюдения необходимо контролировать состояние пораженных мышц и их функции, степень выраженности контрактур, степень тяжести сердечных и/или дыхательных осложнений, а также способность пациента выполнять действия в повседневной жизни [79].

Хирургическое вмешательство может потребоваться для профилактики и лечения прогрессирующего сколиоза позвоночника или выраженных контрактур суставов конечностей [80].

При составлении плана диспансерного наблюдения пациента с КПМД важен междисциплинарный (командный) подход с объединением усилий невролога (нейрогенетика), кардиолога, пульмонолога, ортопеда, физиотерапевта, реабилитолога, социального работника, психолога (по показаниям – психотерапевта), медицинского генетика. Такой подход обеспечит разработку лучших, индивидуальных терапевтических программ. Пациентам с КПМД необходимы социальная и эмоциональная поддержка, стимулирование, насколько это возможно, чувства социальной вовлеченности и удовлетворенности, чтобы уменьшить ощущение социальной изоляции, свойственное больным этой группы [81].

Генная терапия с использованием векторов на основе аденоассоциированных вирусов может стать жизнеспособным вариантом патогенетического лечения КПМД в будущем [82]. Предварительные данные исследований на животных моделях и у человека, в частности доставка полнометражного α -саркогликана с помощью аденоассоциированного вируса к *m. extensor digitorum brevis* у пациентов с КПМД 2D типа, имела положительный клинический эффект в течение 6 мес наблюдения в виде устойчивой экспрессии гена α -саркогликана у 2 из 3 пациентов. В результате вмешательства размер мышечных волокон увеличился. Авторами отмечено, что у пациентов с устойчивым клиническим эффектом не наблюдалось повышения в крови никаких нейтрализующих антител или выраженной реакции Т-клеточного иммунитета к аденоассоциированному вирусу [83].

Прогноз

Возраст летального исхода варьирует при различных клинических формах КПМД. При раннем дебюте заболевания (при врожденных формах) прогноз наиболее неблагоприятный. Эти пациенты могут стать инвалидами (передвигаться только на инвалидной коляске) в раннем подростковом возрасте и умирают от респираторных осложнений в позднем подростковом возрасте. Пациенты с медленно прогрессирующим типом течения КПМД способны самостоятельно передвигаться в сроки более чем 30 лет от дебюта заболевания, необходимость в инвалидной коляске появляется намного позже (в зрелом или пожилом возрасте). Некоторые пациенты-носители лабораторно подтвержденных причинных генных мутаций, от-

ветственных за развитие КПМД, имеют лишь незначительные нарушения мышечной силы [84].

Клинический случай. Больная Е., 37 лет, в сентябре 2012 г. консультирована на врачебном консилиуме на кафедре неврологии и психиатрии Северо-Восточного государственного университета им. М.К. Аммосова (Якутск) с участием специалистов кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. На момент проведения консилиума пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость мышц таза, поясницы, бедер, затруднения при ходьбе по прямой, значительное затруднение при ходьбе по лестнице, невозможность подъема из положения сидя на корточках в положение стоя без посторонней помощи, раскачивающуюся («утиную») походку с гипермобильностью в крупных суставах (тазобедренных, коленных), частые повторные падения и травматизацию мягких тканей конечностей и туловища, умеренную слабость мышц плечевого пояса с обеих сторон с затруднением самообслуживания в быту (сложности при одевании одежды с поднятыми вверх руками, проблемы при развешивании белья и т.п.).

Из анамнеза настоящего заболевания: дебют КПМД примерно с 10-летнего возраста, когда появилась заметная слабость мышц тазового пояса и бедер (пациентка испытывала трудности при выполнении нормативов на уроках физкультуры, особенно при приседании, беге, лазанье по шведской стенке или канату и т.д.). Заболевание постепенно, медленно, но неуклонно, прогрессировало: в течение последующих 10 лет присоединились сложности при подъеме по лестнице в пределах 1–2 этажей, постепенно нарастала выраженность гипотрофии мышц бедер и тазового пояса, стала изменяться походка. К возрасту 22–23 лет пациентка отметила значительное затруднение при приседании с невозможностью вставания из положения сидя на корточках в положение стоя без посторонней поддержки или опоры на окружающие предметы. Кроме того, при вставании из положения лежа появилась необходимость опоры на ложе, собственное тело (появились классические признаки феномена «лестницы Говерса»). В последующие годы появилась слабость мышц плечевого пояса, которая значительно усиливалась к концу дня при обычной физической нагрузке. К возрасту 32 лет значительно изменилась походка, которая стала раскачивающейся (по типу «утиной») с появлением гипермобильности в тазобедренных суставах, с формированием болей в мышцах нижней части спины и сколиоза груднопоясничного отдела позвоночника, участились случаи падения из-за нарушения равновесия на фоне прогрессирующей мышечной атрофии и мышечной слабости; увеличились сложности выполнения работ по дому (особенно при необходимости работы с поднятыми вверх руками), а также навыков самообслуживания (стирка, уборка по дому, мытье полов и т.п.).

В 2003 г. пациентка впервые освидетельствована специалистами медико-социальной экспертизы (МСЭ) г. Якутска (по месту жительства), установлена III группа инвалидности сроком на 1 год по поводу диагноза: болезнь Шарко—Мари—Тута. Диагноз был постановлен в 2003 г. зарубежным консультантом (профессором из Южной Кореи) в связи с выявлением при проведении стимуляционной ЭМГ умеренных невропатических изменений в виде снижения СРВс и СРВм на уровне дистальных отделов малоберцового и большеберцового нервов, хотя по данным игольчатой ЭМГ были выявлены характерные для первично-мышечных заболеваний снижение амплитуды и продолжительности М-ответа, спонтанная активность (полифазные потенциалы) и сдвиг гистограммы влево. Клинико-генеалогический анализ родословной пациентки и осмотр родственников пробанда I и II степени родства, проживающих в Якутии, консультантом не проводились. Через 2 года пациентка переосвидетельствована с установлением III группы инвалидности пожизненно (в период с 2005 по 2011 г. специалистами МСЭ повторно не осматривалась, несмотря на значительное ухудшение локомоторных функций и самообслуживания в течение последующих 7 лет).

В настоящее время пациентка работает врачом функциональной диагностики. Работает в основном в положении сидя за столом и диагностическим оборудованием, выполнение работы в положении стоя (при проведении диагностических тестов) затруднено. Пациентка испытывает значительные трудности по дороге на работу и с работы домой из-за мышечной слабости в нижних конечностях и нарушений локомоции, не может носить в руках груз весом более 0,5 кг и самостоятельно ходить в магазин за продуктами. В настоящее время, в возрасте 37 лет, в связи с выраженностью мышечной атрофии и нарушениями локомоторных функций, включая проблемы самообслуживания в быту, пациентке требуется переосвидетельствование специалистами МСЭ для усиления степени (группы) инвалидности и оформления карты реабилитации инвалида.

Наследственный анамнез по нейромышечной патологии отягощен по отцовской линии: аналогичный фенотип и течение заболевания у отца III, дядей III5 и III9, дедушки II2 и прабабушки I2 пробанда (рис. 2). Дебют заболевания с 10–12-летнего возраста у всех родственников пробанда, имеющих фенотип данного нейромышечного

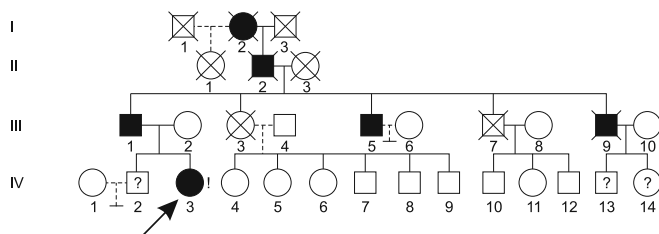


Рис. 2. Родословная пробанда Е., 37 лет (IV3), с КМПД

заболевания, течение заболевания медленно прогрессирующее. На момент проведения настоящего консилиума отец пробанда (III1), 64 года, испытывает значительные трудности с передвижением даже по дому из-за мышечной слабости и атрофии мышц проксимальных отделов нижних конечностей и тазового пояса, инвалид II группы. У дяди пробанда (III5), 61 год, течение заболевания более тяжелое, мужчина ходит по дому с трудом, но может вязать спицами (поражение мышц дистальных отделов конечностей незначительное), инвалид II группы, не работает. Второй дядя пробанда (III9), умер в возрасте 37 лет от острого панкреатита, имел сходный клинический фенотип наследственного нейромышечного заболевания. Дед пробанда по отцовской линии (II2) дожил до 80 лет, испытывая значительные сложности передвижения и самообслуживания из-за слабости мышц проксимальных отделов, преимущественно нижних конечностей, и тазового пояса, но клинически значимой слабости мышц стоп и кистей не отмечалось. Прабабушка пробанда (I2) страдала таким же заболеванием, причина смерти неизвестна.

Неврологический статус: состояние больной средней степени тяжести, сознание ясное, ориентирована, контактна, интеллект соответствует возрасту и образованию, общий фон настроения угнетен. Черепно-мозговые нервы: нарушений обоняния нет, фотореакции живые (прямая и содружественная) с обеих сторон, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет, расстройств чувствительности на лице не выявлено, незначительная слабость жевательной, щечной и круговой мышц рта, нарастающая при нагрузочных пробах, бульбарных нарушений нет (речь, фонация, глотание без клинически значимых расстройств). Двигательная сфера: выраженные диффузные мышечные гипотрофии мышц проксимальных отделов нижних конечностей (бедер), тазового пояса со сколиозом груднопоясничного отдела позвоночника (рис. 3), «миопатический» живот за счет слабости и гипотрофии косых мышц живота, гиперлордоз пояснично-крестцового отдела позвоночника, умеренные гипотрофии мышц плечевого пояса и мышц плеча, без асимметрии сторон. Мышечный тонус диффузно умеренно снижен, преимущественно на уровне проксимальных отделов нижних и верхних конечностей (бедер и плеч), без асимметрии сторон, гипермобильность в крупных суставах верхних и нижних конечностей из-за мышечных гипотрофий. Мышечная сила снижена до 3 баллов — на уровне проксимальных отделов нижних и верхних конечностей, до 4 баллов — на уровне дистальных отделов, без асимметрии сторон. При вставании из положения лежа с кушетки в положение стоя пациентка использует вспомогательные приемы по типу «лестницы Говерса» (для облегчения подъема с кушетки пациентка опирается на 4 дистальные точки: правой стопой о кушетку, левой голенью о край кушетки, правой и левой рукой о край кушетки, напряжения мышц бедер и тазового пояса не наблюдается из-за выраженности их дис-



Рис. 3. Поражение мышц конечностей и тазового пояса у пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, 2012): а—отмечается сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц тазового пояса с подчеркнутой талией, гипотрофия мышц бедер (в положении стоя пациентка фиксирует себя, опершись руками о бедра и прислонившись к кушетке для уменьшения неустойчивости); б—отмечаются гипотрофии мышц бедер и тазового пояса, миопатический живот с взбуханием передней брюшной стенки (для уменьшения неустойчивости в положении стоя пациентка фиксирует себя, прислонившись одной ногой о край кушетки)



Рис. 4. Исследование мышечной силы на уровне дистальных и проксимальных отделов верхних конечностей у пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, Г.М. Пиенниковой, 2012): а—мышечная сила дистальных отделов верхних конечностей (на примере разгибателей кисти) сохранена — пациентка оказывает достаточное сопротивление врачу во время проведения диагностической пробы; б—мышечная сила проксимальных отделов верхних конечностей (на примере сгибателей предплечья) снижена — пациентка не может оказать достаточного сопротивления врачу во время диагностической пробы, и ее предплечье разгибается (кроме того, показана фиксация пациентки для облегчения сохранения равновесия в положении сидя во время пробы — правой рукой пациентка фиксирует себя о край кушетки)

трофии и гипотонии). Присаживание на корточки пациентка не выполняет из-за выраженности мышечной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей и боязни упасть. Пальценосовую пробу выполняет без дефекта, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за выраженности мышечной слабости на уровне бедер и тазового пояса. Походка шаткая с раскачиванием таза, неустойчивая, с падением (при осмотре на коже голеней и бедер выявлены множественные подкожные гематомы различной давности, полученные при падении во время ходьбы). Чувствительная сфера: расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности не выявлено. Нарушения функции тазовых органов: запоры за счет выраженности гипотрофии и слабости мышц передней брюшной стенки (хронические, «привычные», гипотонические запоры).

Таким образом, с учетом жалоб, данных анамнеза развития заболевания, наследственного анамнеза, ре-

зобедренных суставов, хроническими гипотоническими запорами, спланхноптоз(?).

Впервые по рекомендации врачебного консилиума пациентке проведена МРТ мягких тканей тазового пояса и бедер (исследование выполнено по программе *Кnee general SE, TSE, TIRM*) в декабре 2012 г. На серии МРТ-томограмм получены изображения области таза и бедер с прицелом на мышечные структуры, визуализировано выраженное двустороннее замещение жировой тканью четырехглавых мышц бедер (прямой, латеральной широкой, промежуточной широкой и медиальной широкой мышц бедра), которое по степени тяжести несколько преобладало с левой стороны (рис. 6). Справа прослеживаются отдельные сохранившиеся пучки мышц в области промежуточной и латеральной широкой мышц бедра. Выявлена умеренная жировая дистрофия портняжных, большой и короткой приводящих мышц бедер, двуглавых мышц бедер. Структура тонких и длинных приводящих



Рис. 5. Внешний вид кистей (а), голеней и стоп (б) пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, 2012): отсутствуют характерные для болезни Шарко–Мари–Тута мышечные гипотрофии и деформации

зультатов исследования неврологического статуса, отсутствия характерных клинических признаков болезни Шарко–Мари–Тута, установленной пациентке ранее (рис. 5), был впервые выставлен клинический диагноз: КПМД, пельвиофemorальный вариант Лейдена–Мебиуса, семейная форма, АД-тип наследования, медленно прогрессирующий тип течения с выраженной дистрофией мышц бедер и тазового пояса и нарушением локомоторных функций II–III степени тяжести (со значительным нарушением самостоятельного передвижения и самообслуживания), умеренно выраженной дистрофией мышц плеч и плечевого пояса (с умеренным нарушением самообслуживания), вторичным сколиозом грудопоясничного отдела позвоночника I степени с хронической дорсалгией II степени тяжести, нестабильностью коленных и та-

мышц бедер интактна, без признаков жировой дистрофии. На уровне таза определяются умеренные жировые дистрофии малых и средних ягодичных мышц, пояснично-подвздошных мышц (рис. 7). Заключение: МРТ-признаки жировой дистрофии мышц тазовой области и бедер – значительной степени выраженности в области четырехглавых мышц бедер (больше слева), умеренной степени выраженности – в области портняжных, большой и короткой приводящих мышц бедер, двуглавых мышц бедер, малых и средних ягодичных мышц, пояснично-подвздошных мышц.

Пациентке впервые даны рекомендации по плану диспансеризации, реабилитации и лечению КПМД. Пациентка направлена на переосвидетельствование на МСЭ с целью усиления степени (группы) инвалидности

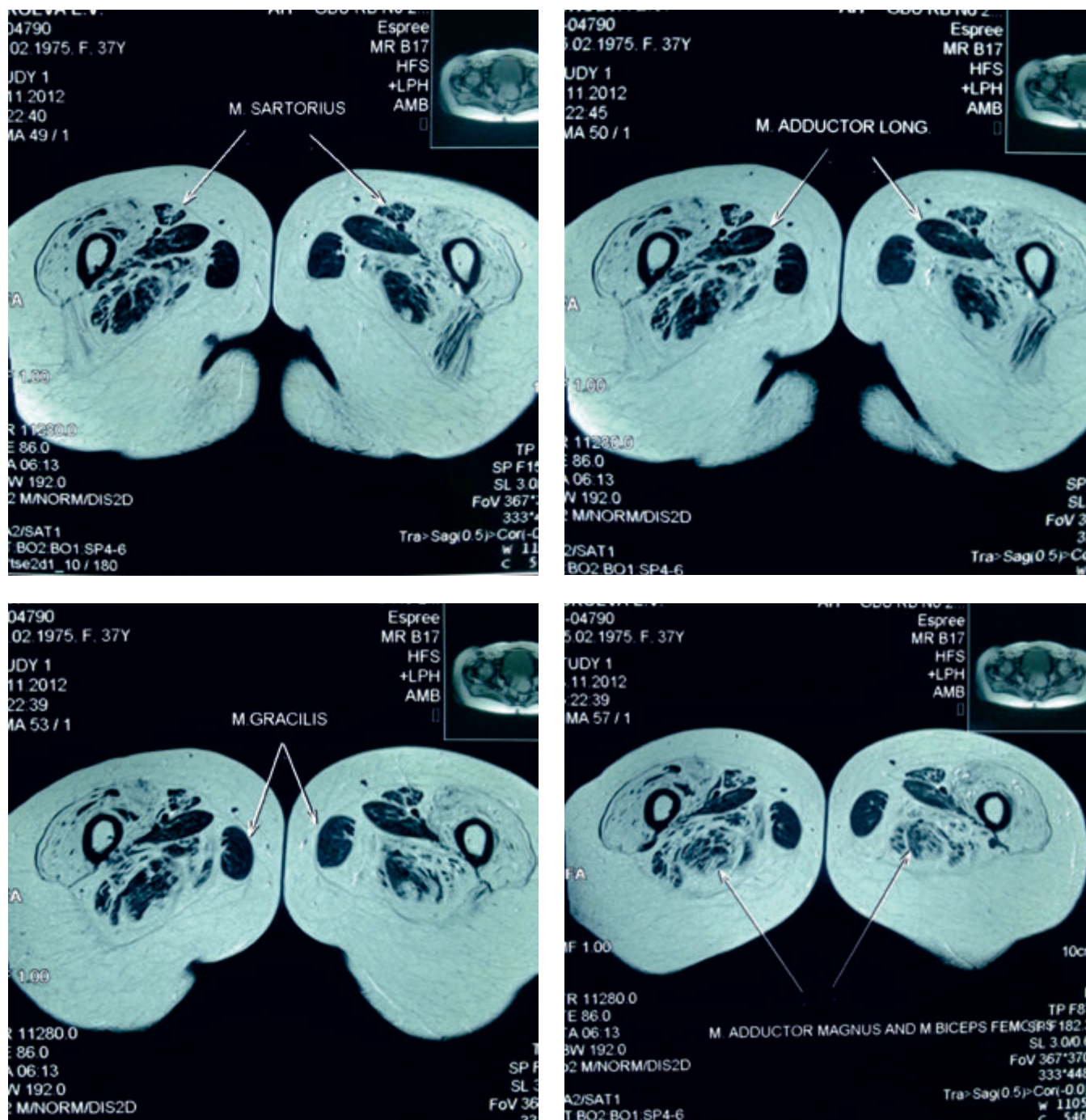


Рис. 6. МРТ мышц бедер пациентки Е., 37 лет, с КПМД (Н.В. Лугинов, 2012)

(выраженные нарушения локомоторных функций, нарушения самообслуживания) с заполнением карты реабилитации инвалида, включая выделение ортезов на коленные и тазобедренные суставы для уменьшения гипермобильности и снижения риска падений и травматизации, выделение ортопедических стелек для обуви с фиксацией внутреннего края стопы, подбор полужесткого пояско-корсета (для фиксации пояснично-крестцового отдела позвоночника во время ходьбы и длительного пребывания в положении сидя). В результате в настоящее время

пациентке установлена II группа инвалидности, положительно решен вопрос о выделении ортезов. Рекомендовано санаторно-курортное лечение 2 раза в год в местных санаториях (курортах) ортопедического или неврологического профиля, включая 4-камерные грязевые ванны (температура 36 °С), грязевые аппликации или гальвано-грязь на коленные и тазобедренные суставы (температура 36 °С), магнитотерапия на стопы и кисти, бальнеотерапия — углеводородные или жемчужные ванны с температурой воды 36,0–36,5 °С. Массаж мышц

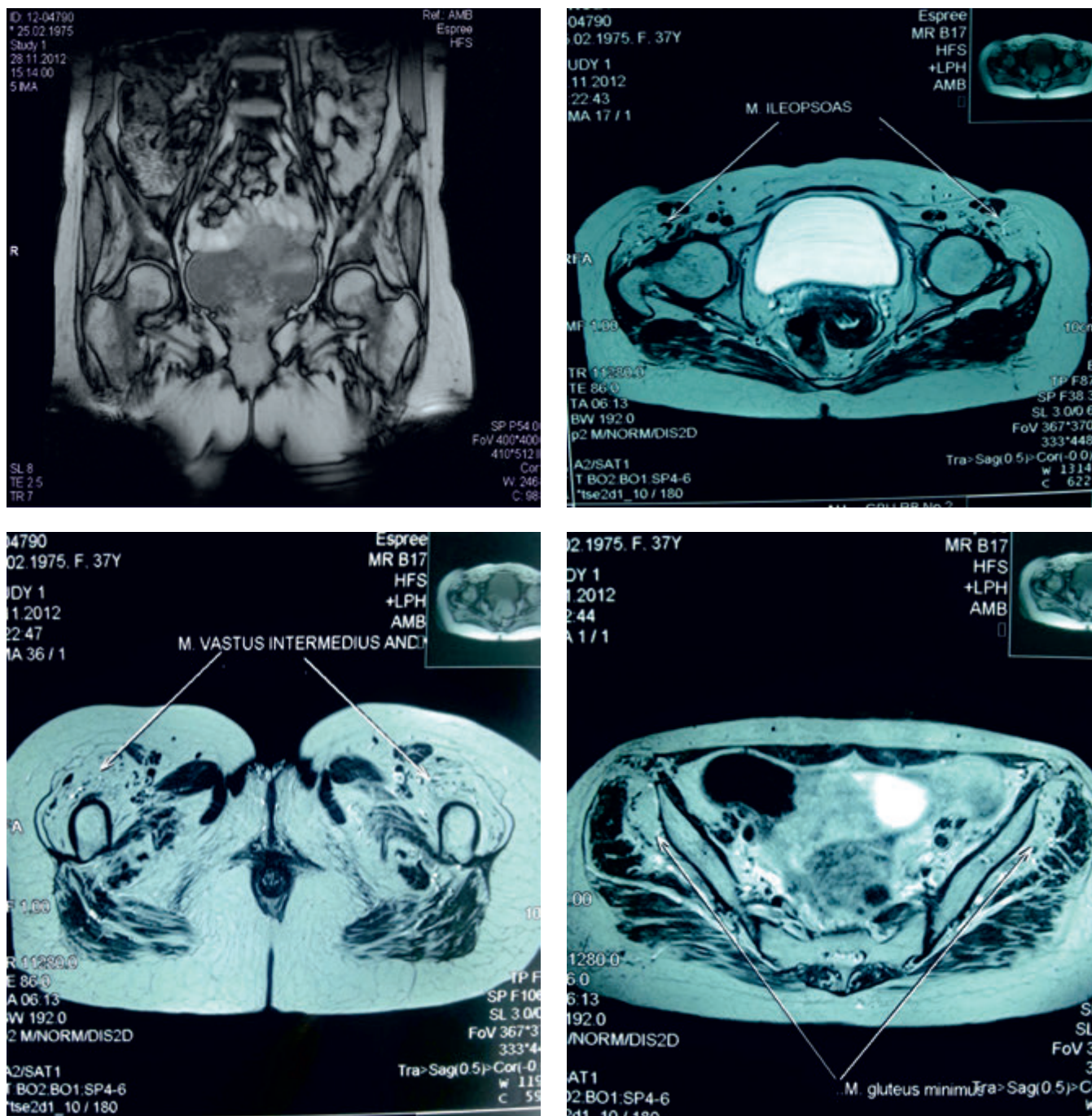


Рис. 7. МРТ мышц тазового пояса пациентки Е., 37 лет, с КПМД (Н.В. Лугинов, 2012)

конечностей и туловища не рекомендован ввиду прогрессирующего генетически детерминированного рабдомиолиза.

С учетом риска вовлечения в патологический процесс сердечной мышцы (миокарда) при КПМД пациентке рекомендовано проведение холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ в динамике – не реже 1 раза в 12 мес. Для уточнения степени активности рабдомиолиза рекомендовано лабораторное исследование (анализ крови на уровень КФК, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, уровень электролитов – кальция, калия, натрия),

УЗИ и МРТ мышц бедер. С учетом выраженности дистрофии мышц тазового пояса, включая мышцы передней брюшной стенки, пациентке рекомендовано УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в положении лежа и стоя для исключения спланхоптоза. Кроме того, пациентке рекомендовано проведение игольчатой ЭМГ мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей в динамике 1 раз в 12 мес, а также ЭМГ мышц лица (*m. masseter* и *m. buccalis*) с дифференциально-диагностической целью. Проведена коррекция плана лечения: рекомендованы повторные курсы приема препара-

тов коэнзима Q10, левокарнитина, янтарной кислоты под врачебным контролем в рамках диспансерного наблюдения у невролога по месту жительства.

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования с целью выявления причинной генной мутации, ответственной за наследование КПМД в семье пробанда. С учетом характера течения заболевания в семье пробанда, АД-типа наследования и характера изменений, выявленных при стимуляционной и игольчатой ЭМГ, МРТ мышц тазового пояса, медленно прогрессирующего темпа инвалидизации в течение 30 лет от дебюта заболевания, отсутствия псевдогипертрофий мышц и/или контрактур проводится дифференциальная диагностика для исключения КПМД IA типа (миотилинопатии), обусловленной мутацией гена MYOT на хромосоме 5q31.2.

Заключение

Пельвиофemorальный вариант КПМД (форма Лейдена–Мебиуса) является наиболее гетерогенным среди всех клинических форм КПМД. Примерно 60–70 % случаев имеют спорадический характер, в то время как всего несколько случаев описаны как семейные. Этот вариант характеризуется преимущественным симметричным или асимметричным поражением мышц тазового пояса. Возраст дебюта варьируется, чаще от 2 до 6-го десятилетия жизни. Темп прогрессирования заболевания

является переменной величиной, но большинство описанных в отечественной и зарубежной медицинской литературе клинических случаев свидетельствует о том, что прогрессирование заболевания идет медленно. В значительном числе случаев прогрессирование КПМД настолько медленное, что может возникнуть ошибочное представление о временной стабилизации состояния пациента. Инвалидизация пациентов наблюдается лишь на поздних сроках развития заболевания, обычно «негрубая», большинство пациентов продолжают с трудом, но самостоятельно, передвигаться даже в 70-летнем возрасте. Снижение интеллекта, значительное нарушение сердечной или дыхательной функции, как правило, не отмечаются. Выживаемость при пельвиофemorальном варианте КПМД высокая – большинство пациентов доживают до 70 лет. Уровень КФК в сыворотке крови варьирует от нормального до значительно повышенного.

Несмотря на редкость выявления КПМД с АД-типом наследования в популяции, практикующим врачам-неврологам следует помнить о «накоплении» случаев заболевания в отдельных регионах нашей страны, в частности в Республике Саха (Якутия). Среди современных методов дифференциальной диагностики КПМД большой интерес представляет МРТ мышц, которая может быть рекомендована для более широкого внедрения в практику специалиста в области нервно-мышечной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Bushby K.M. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314–23.
- Guglieri M., Straub V., Bushby K., Lochmüller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2008;21(5):576–84.
- Campbell K.P. Loss of three muscular dystrophies: disruption of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995;80:675–9.
- Angelini C., Fanin M., Freda P. et al. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999;52:176–9.
- Carbone I., Bruno C., Sotgia F. et al. Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia. *Neurology* 2000;54:1373–6.
- Bansal D., Miyake K., Vogel S.S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003;423(6936):168–72.
- Branca D. Calpain-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322(4):1098–104.
- Ferreiro A., Mezmezian M., Olivé M. et al. Telethonin-deficiency initially presenting as a congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):433–8.
- Garvey S.M., Liu Y., Miller S.E., Hauser M.A. Myotilin overexpression enhances myopathology in the LGMD1A mouse model. *Muscle Nerve* 2008;37(5):663–7.
- Hackman P., Vihola A., Haravuori H. et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):492–500.
- Astejada M.N., Goto K., Nagano A. et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol* 2007;26(3):159–64.
- Antoniades L., Eftychiou C., Kyriakides T. et al. Malignant mutation in the lamin A/C gene causing progressive conduction system disease and early sudden death in a family with mild form of limb-girdle muscular dystrophy. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19(1):1–7.
- Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscle. *Med Chir Trans* 1852;73–85.
- Leyden E. *Klinik der Rukenmarkskrankheiten*. Vol. 2. Berlin: Verlag A. Hirschwald, 1876:525–40.
- Mobius P.J. Über die hereditären nervenkrankheiten. *Volkmanns Samml Klin* 1879;171:1501–31.
- Erb W. Über die "juvenile form" der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie des Muskeln. *Dtsch Arch Klin Med* 1884;34:467–519.
- Erb W. *Dystrophia muscularis progressiva*. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. *Dtsch Z Nervenheit* 1891;1:13–94, 173–261.
- Nevin S. Two cases of muscular degeneration occurring in late adult life, with a review of the recorded cases of late progressive muscular dystrophy (late progressive myopathy). *Q J Med* 1936;17:51–68.
- Levison H. *Dystrophia musculorum progressiva*. Clinical and diagnostic criteria, inheritance. *Acta Psychiatry Scand* 1951;76:7–176.

20. Stevenson A.C. Muscular dystrophy in northern Ireland. I. An account of the condition in fifty-one families. *Ann Eugen (London)* 1953;18:50–93.
21. Stevenson A.C. Muscular dystrophy in northern Ireland. II. An account of nine additional families. *Ann Hum Genet* 1955;19:15964.
22. Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954;77:170–231.
23. Bradley W.G. The limb-girdle syndrome. In: Vinken P.J., Bruyn G.W., editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 40. Diseases of muscle. Part I. Amsterdam: North-Holland Publ, 1979:433–469.
24. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при Х-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатолог педиатр* 2011;(1):63–78.
25. Bushby K.M. Diagnostic criteria of the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995; 5:71–4.
26. Penttilä S., Palmio J., Suominen T. et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78:897–903.
27. Bushby K.M. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999;8:1875–82.
28. van der Kooi A.J., Frankhuizen W.S., Barth P.G. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 2007;68(24):2125–8.
29. Lo H.P., Cooper S.T., Evesson F.J. et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord* 2008;18(1):34–44.
30. Stensland E., Lindal S., Jonsrud C. et al. Prevalence, mutation spectrum and phenotypic variability in Norwegian patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy 2I. *Neuromuscul Disord* 2011;21(1):41–6.
31. Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–47.
32. Sveen M.L., Schwartz M., Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59(5):808–15.
33. Kirschner J., Lochmuller H. Sarcoglycanopathies. *Handb Clin Neurol* 2011;101:41–46.
34. Nalini A., Gayathri N., Thaha F. et al. Sarcoglycanopathy: clinical and histochemical characteristics in 66 patients. *Neurol India* 2010;58(5):691–6.
35. Vainzof M., Passos-Bueno M.R., Pavanello R.C. et al. Sarcoglycanopathies are responsible for 68% of severe autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in the Brazilian population. *J Neurol Sci* 1999;164:44–9.
36. Passos-Bueno M.R., Vainzof M., Moreira E.S., Zatz M. Seven autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Brazilian population: from LGMD2A to LGMD2G. *Am J Med Genet* 1999;82(5):392–8.
37. Hackman P., Juvonen V., Sarparanta J. et al. Enrichment of the R77C alpha-sarcoglycan gene mutation in Finnish LGMD2D patients. *Muscle Nerve* 2005;31:199–204.
38. Angelini C., Fanin M., Freda M.P. et al. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999;52(1):176–9.
39. Amberger J., Bocchini C., Hamosh A. A new face and new challenges for online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). *Hum. Mutat* 2011;32:564–7.
40. Selcen D., Engel A.G. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology* 2004;62(8):1363–71.
41. Дадали Е.Л., Билева Д.С., Угаров И.В. Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий. *Анн клин эксперим неврол* 2008;2(4):28–33.
42. Руденская Т.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. *Мед генет* 2004;(12):569–76.
43. Руденская Т.Е., Поляков А.В., Тверская С.М. и др. Ламинопатии в русских семьях. *Мед генет* 2008;(2):127–133.
44. D'Amico A., Benedetti S., Petrini S. et al. Major myofibrillar changes in early onset myopathy due to de novo heterozygous missense mutation in lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord* 2005;15:847–50.
45. Aboumoussa A., Hoogendijk J., Charlton R. et al. Caveolinopathy – new mutations and additional symptoms. *Neuromuscul Disord* 2008;18(7):572–8.
46. Fulizio L., Nascimbeni A.C., Fanin M. et al. Molecular and muscle pathology in a series of caveolinopathy patients. *Hum Mutat* 2005;25(1):82–9.
47. Hackman P., Sandell S., Sarparanta J. et al. Four new Finnish families with LGMD1D; refinement of the clinical phenotype and the linked 7q36 locus. *Neuromuscul Disord* 2011;21(5):338–44.
48. Messina D.N., Speer M.C., Pericak-Vance M.A. et al. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997;61(4):909–17.
49. Palenzuela L., Andreu A.L., Gamez J. et al. A novel autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD 1F) maps to 7q32.1–32.2. *Neurology* 2003;61(3):404–6.
50. Starling A., Kok F., Passos-Bueno M.R. et al. A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toes flexion limitation maps to chromosome 4p21. *Eur J Hum Genet* 2004;12(12):1033–40.
51. Bisceglia L., Zoccolella S., Toracco A. et al. A new locus on 3p23–p25 for an autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Europ J Hum Genet* 2010;18:636–41.
52. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;9(9):1453–9.
53. Kramerova I., Beckmann J.S., Spencer M.J. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007;1772(2):128–44.
54. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Rosales X.Q. et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol* 2010;68(5):629–38.
55. Nigro V., de Sa Moreira E., Piluso G. et al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. *Nat Genet* 1996;14:195–8.
56. Moreira E.S., Wiltshire T.J., Faulkner G. et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 2000;24:163–6.
57. Saccone V., Palmieri M., Passamano L. et al. Mutations that impair interaction properties of TRIM32 associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2H. *Hum. Mutat* 2008;29:240–7.
58. Рыжкова О.П., Шаркова И.В., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетический анализ пояснично-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2I. *Журн неврол психиатр* 2012;(6):55–9.
59. Pénişon-Besnier I., Hackman P., Suominen T. et al. Myopathies caused by homozygous titin mutations: limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(11):1200–2.
60. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(3):161–71.
61. Дадали Е.Л., Руденская Т.Е., Шагина О.А. и др. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журн неврол психиатр* 2010;3:83–9.
62. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9(6):314–23.
63. Zhang Y., Huang J.J., Wang Z.Q. et al. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. *Clin Chim Acta* 2012;413(3–4):520–4.
64. AdyanT., Ryzkova O., Polyakov A. Limb-girdle muscular dystrophies with autosomal-

- dominant inheritance. *Eur J Neurology* 2012;19:383–3.
65. Trabelsi M., Kavian N., Daoud F. et al. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies. *Eur J Hum Genet* 2008;16(7):793–803.
66. Stramare R., Beltrame V., Dal Borgo R. et al. MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies. *Radiol Med* 2010;115(4):585–99.
67. Fischer D., Walter M.C., Kesper K. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol* 2005;252:538–47.
68. Preston D.C., Shapiro B.E. Needle electromyography. Fundamentals, normal and abnormal patterns. *Neurol Clin* 2002;20(2):361–96.
69. Derry K.L., Venance S.L., Doherty T.J. Decomposition-based quantitative electromyography in the evaluation of muscular dystrophy severity. *Muscle Nerve* 2012;45(4):507–13.
70. Подагова Е.В., Дадали Е.Л., Мальмберг С.А. и др. Особенности диагностики псевдогипертрофических вариантов поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Неврол журн* 2007;12(1):24–8.
71. Poppe M., Bourke J., Eagle M. et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol* 2004;56:38–41.
72. Wahbi K., Meune C., Hamouda el H. et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2I patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 2008;18(8):650–5.
73. D'Angelo M.G., Romei M., Lo Mauro A. et al. Respiratory pattern in an adult population of dystrophic patients. *J Neurol Sci* 2011;306(1–2):54–61.
74. Stübgen J.P., Ras G.J., Schultz C.M., Crowther G. Lung and respiratory muscle function in limb girdle muscular dystrophy. *Thorax* 1994;49(1):61–5.
75. Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(1):81–6.
76. Mitsuhashi S., Kang P.B. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(4):211–8.
77. Awater C., Zerres K., Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):153–9.
78. Oygard K., Haestad H., Jørgensen L. Physiotherapy, based on the Bobath concept, may influence the gait pattern in persons with limb-girdle muscle dystrophy: a multiple case series study. *Physiother Res Int* 2011;16(1):20–31.
79. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных с миопатией. *Рос вестн перинатолог педиатр* 2011;56(5):38–41.
80. Shapiro F., Specht L. The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(3):439–54.
81. Eggers S., Zatz M. Social adjustment in adult males affected with progressive muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1998;81:4–12.
82. Nishiyama A., Ampong B.N., Ohshima S. et al. Recombinant adeno-associated virus type 8-mediated extensive therapeutic gene delivery into skeletal muscle of alpha-sarcoglycan-deficient mice. *Hum Gene Ther* 2008;19(7):719–30.
83. Nigro V., Aurino S., Piluso G. Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2011;24(5):429–36.
84. Norwood F., de Visser M., Eymard B. et al. EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1305–12.

Владимир Карлович Рот* (1848–1916)

Д.И. Руденко^{1,2}, В.М. Казаков^{1,2} Т.Р. Стучевская^{1,2}

¹ Кафедра неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

² Нервно-мышечный центр, ГМПБ № 2, Санкт-Петербург

Контакты: Валерий Михайлович Казаков valerykazakov@mail.ru

*Его дивный облик
трудно вылепить из такого материала,
как мысль, даже мысль бедна, груба
и недостаточно пластична,
потому что ум отказывается понимать,
каким чудом этот человек был
сотворен из солнечного света и стали.
Проф. Г.И. Россолимо*

Владимир Карлович Рот является основоположником учения о нервно-мышечных болезнях в России. Он был одним из лучших учеников А.Я. Кожевникова, положившего начало отечественной неврологии. В.К. Рот, великий клиницист и патологоанатом, был блестящим знатоком электродиагностики и электротерапии нервно-мышечных болезней.

Владимир Карлович родился 5 октября 1848 г. в Орле в семье провизора, выходца из Швеции. Окончив гимназию, поступил в Московский университет, который закончил с отличием в 1871 г. и в котором был оставлен ординатором в клинике нервных болезней по рекомендации проф. А. Я. Кожевникова. В 1876 г., после окончания клинической ординатуры, был командирован за границу. В течение 4 лет Рот работал в клиниках и лабораториях Парижа, Берлина и Вены у известных специалистов — Вюльпиана, Шарко, Маньяна, Ранвье, Клода Бернара, Брока, Вирхова, Лейдена, Вестфалья, Мейнерта, Оберштейнера и Бенедикта. После возвращения, в период с 1881 по 1890 г. возглавлял нервное отделение Старо-Екатерининской больницы Москвы, читал курс лекций по нервным болезням и электротерапии. В течение нескольких лет (1890–1894 гг.) В.К. Рот заведовал амбулаторной клиникой нервных болезней. В 1895 г. ему было присвоено звание экстраординарного профессора неврологии Московского университета. В 1899 г. был назначен директором клиники нервных болезней (после А.Я. Кожевникова).

В.К. Рот выступал на многих международных съездах: в Женеве (1877), Копенгагене (1884), Магдебурге (1884), Любеке (1886), Берлине (1890), Берне (1895), Лейпциге,



Владимир Карлович Рот.

Праге, Бордо. Принимал участие в работе созданного 1881 г. «Общества русских врачей в память Н.И. Пирогова».

В 1890 г. Владимир Карлович участвовал в создании Московского общества невропатологов и психиатров, после А.Я. Кожевникова был избран председателем этого общества. В 1901 г. стал главным редактором «Журнала невропатологии и психиатрии». Это был

*Все иллюстративные материалы приводятся из книги: Рот В.К. Мышечная сухотка. 1. Общая часть. Прогрессивная мышечная атрофия: исторический обзор, казуистика и библиография. М.: Изд-во Карцева, 1895.



Иллюстрации из указанного издания. Наблюдение I (1874 год). Больной А.К., 22 лет. Основная мышечная сухотка, типичная форма



Наблюдение XXIV (1891 г.). Больной А. Ю., 31 года. Основная мышечная сухотка, нисходящая форма

первый в России неврологический журнал. В.К. Рот редактировал первый российский учебник по нервным болезням «Курс нервных болезней» (1897). В качестве главного секретаря и организатора принял участие в проведении XII Международного медицинского съезда врачей в Москве (1897). На собранные им средства был построен Неврологический институт им. А.Я. Кожевникова при Императорском Московском университете. После создания Московского народного университета в 1908 г., одним из организаторов которого он был, стал в числе первых профессором этого университета.

С 1902 по 1911 г. Рот работал ординарным профессором неврологии медицинского факультета Императорского Московского университета, основанного в 1755 (ныне МГУ им. Ломоносова). С этим факультетом была тесно связана его профессиональная, научная, педагогическая и общественная деятельность. В 1911 г. Владимир Карлович вместе с рядом прогрессивных профессоров оставил кафедру и ушел из университета в знак протеста против реакционной деятельности царского министра просвещения.

Похоронен В.К. Рот на Ваганьковском кладбище в Москве.

Научные работы В.К. Рота по нервно-мышечным болезням

В.К. Рот опубликовал в России и за рубежом 45 научных работ, посвященных различным аспектам нервно-мышечным болезням.

Для лучшего понимания вклада В.К. Рота в распознавание различных нервно-мышечных болезней необходимо обсудить некоторые терминологические обозначения, которые он использовал для дифференцирования этих патологий. Рот выделял две группы болезней с атрофией и слабостью мышц. Первую груп-

пу он называл «прогрессивная мышечная атрофия», она включала нарушения, обусловленные поражением спинного мозга и периферических нервов: первичные и вторичные спинальные мышечные атрофии, полиневропатии, невропатии и боковой амиотрофической склероз. Болезни 2-й группы, названной мышечной сухоткой, были вызваны поражением самих мышечных волокон с замещением их жировой и соединительной тканью. Другими словами, понятие «мышечная сухотка» включало первичные миопатии, которые при описании собственного материала Рот разделял на основные (центральные), периферические и переходные формы мышечной сухотки. Однако важно отметить, что при описании случаев, приведенных в литературе, термин «периферический тип мышечной сухотки» он использовал для обозначения неврогенных дистальных атрофий, так как на основании формулы поражения мышц считал, что состояния, описанные Шарко, Мари, Тутом и др., обусловлены поражением самих мышц, а не периферических нервов или спинного мозга.

Начиная с 1873 г. В.К. Рот по предложению проф. А.Я. Кожевникова стал изучать прогрессирующую мышечную атрофию. В 1874 г. он сообщил о пациенте А.К., 22 лет, который по особенностям распределения поражений мышц напоминал больного с прогрессирующей жировой мышечной атрофией детства Дюшенна [1]. После смерти больного от туберкулеза в 1876 г. Рот выполнил первое в России патолого-анатомическое и подробное гистологическое исследование этого больного с прогрессирующей мышечной атрофией и не обнаружил изменений в нервной системе. При аутопсии и последующем гистологическом исследовании была выявлена картина миопатии, в то время как исследование спинного и продолговатого мозга, симпатического нерва, корешков, периферических нервов

В. К. РОТЪ
Приватъ-доцентъ Императорскаго Московскаго Университета.

МЫШЕЧНАЯ СУХОТКА

I
ОБЩАЯ ЧАСТЬ
ПРОГРЕССИВНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОРЪ.—ХАРАКТЕРИКА.—БИБЛИОГРАФИЯ.

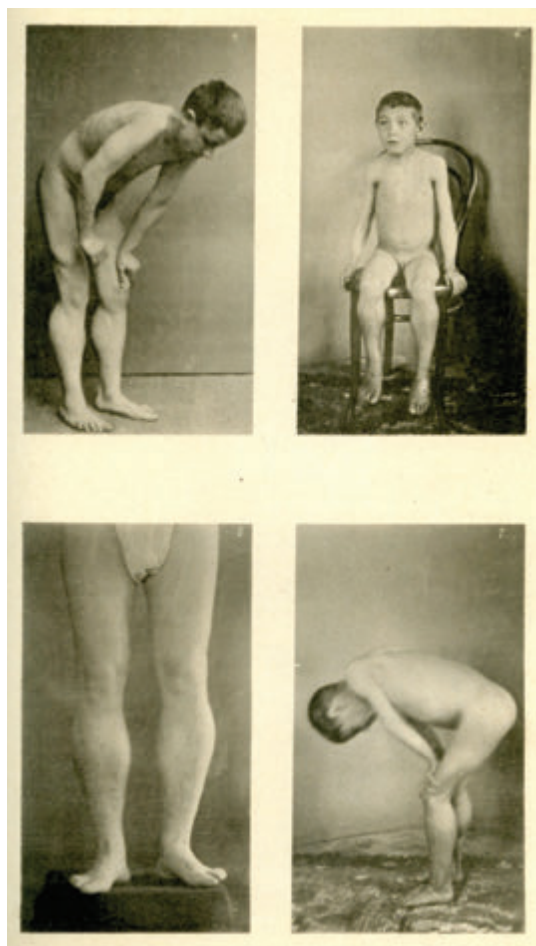


Титульная страница книги: Рот В.К. Мышечная сухотка. I. Общая часть. Прогрессивная мышечная атрофия: исторический обзор, казуистика и библиография. Изд-во Карцева, М., 1895

дало отрицательные результаты (описание гистологических деталей данного случая занимает 25 страниц) [2]. Данные о полученных результатах аутопсии и гистологического исследования были сообщены автором на заседании Общества Русских врачей и позднее опубликованы [3–5]. С заключением автора по гистологическому материалу мышечной и нервной ткани (спинного мозга, нервов) согласились многие профессора (Бабухин, Кожевников, Клейн, Шарко, Вюльпиан, Бенедикт и др.).

Большую известность принесла В.К. Роту монография по нервно-мышечным болезням «Мышечная сухотка. I. Общая часть: прогрессивная мышечная атрофия», вышедшая в Москве в 1895 г., над которой он работал в течение 20 лет. За эту монографию В.К. Роту была присуждена без защиты (*honoris causae*) степень доктора медицины и присвоено звание экстраординарного профессора. Книга содержит 478 печатных страниц, 19 отдельных листов с фотографиями

и рисунками больных, наблюдавшихся В.К. Ротом, и гистологических препаратов с их описанием. Основные разделы включают: 1) исторический обзор с коротким анализом казуистики и результатов аутопсий, гистологического и электродиагностического изучения различных нервно-мышечных болезней; 2) обзор и группировку казуистического материала; 3) обзор и группировку собственных наблюдений; 4) описание собственных наблюдений, преимущественно случаев первичной мышечной сухотки, т. е. миопатии, а также случаев бокового амиотрофического склероза, синдрома миелитиса, спинального глиоматоза, атрофии типа Арана–Дюшенна, спинальной плечелопаточной атрофии, хронического переднего полиомиелита, лучевого типа спинальной атрофии, прогрессивной спинальной атрофии Бернгардта, атипичных форм невропатической атрофии и др.; 4) библиографию и алфавитный каталог цитированных авторов.



Иллюстрации из указанного издания. Два фото с левой стороны — наблюдение IV (1891 г.). Больной М.С., 8 лет. Основная мышечная сухотка, восходящая форма (начало в детстве). Фото сверху справа — наблюдение V (1888 г.). Больной И.Л., 16 лет. Основная мышечная сухотка, восходящая форма (начало в детстве, но с медленным течением болезни). Фото внизу справа — мальчик с псевдогипертрофией мышц после гриппа

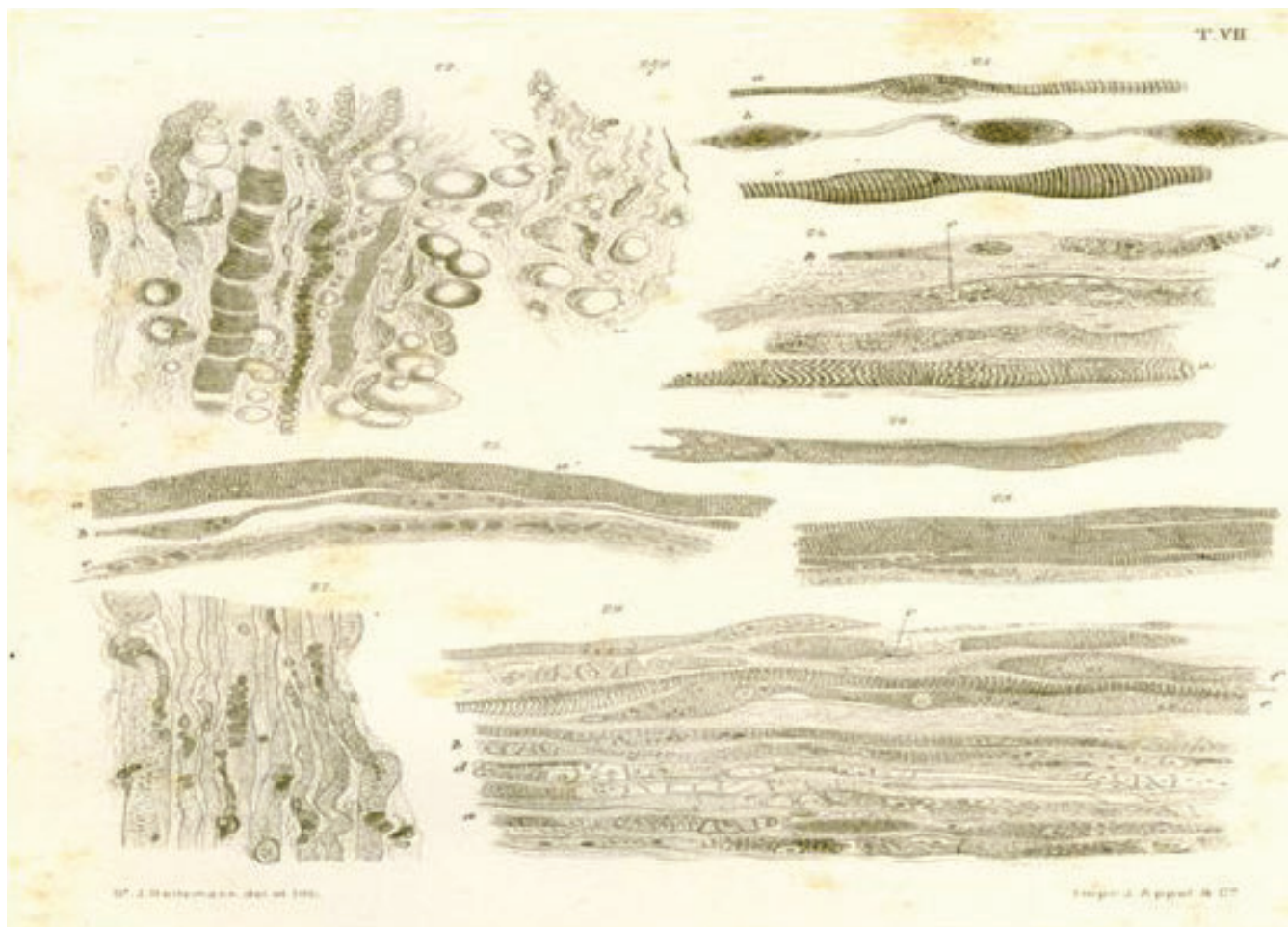


Иллюстрация из указанного издания. Вверху слева — наблюдение XLII. Синдром миелита. Вверху справа — наблюдение I. Основная мышечная сухотка. Нормальное волокно расположено в середине, атрофированное волокно — справа, волокно с гранулярной дегенерацией, капилляры, разрастание соединительной ткани и наличие жировых клеток находятся слева. Внизу — наблюдение XXXIV, боковой амиотрофический склероз (*m. biceps brachialis* и *m. gastrocnemius*). Гистологическое изучение мышц и периферической нервной системы было выполнено в лабораториях Вирхова и Клейна

В своем фундаментальном труде Рот цитирует 1175 работ, собранных из мировой литературы за период с 1830 по 1893 г., которые он читал на немецком, английском и французском языках. В большинстве этих работ приводится очень короткий реферат, отражающий основные положения исследования.

Монография «Мышечная сухотка» богато иллюстрирована фотографиями и рисунками больных с различными формами миопатий (выполненными непосредственно с пациентов врачом-художником Dr. Eitzmann из Вены). Кроме того, в книге приводятся цветные рисунки препаратов с детальным описанием гистологических исследований мышц, периферической и центральной нервной системы.

Дистальные миопатии в публикациях В.К. Рота

В материале Рота имеются 4 наблюдения пациентов с наследственной периферической мышечной сухоткой (т. е. с дистальной миопатией): 2 наблюде-

ния, представляющих типичные случаи (наблюдение XXXI, с тяжелой атрофией и слабостью мелких мышц кистей и стоп, предплечий и голеней; наблюдение XXXIII, только с тяжелой слабостью и атрофией мышц стоп и голеней) и 2 атипичных случая, которые были названы переходными формами мышечной сухотки (наблюдения XXVIII, XXIX). Во всех этих наблюдениях болезнь начиналась с поражения мышц голеней, разгибателей стоп и пальцев. Для примера приводим очень короткое описание двух наблюдений (одно с типичной периферической мышечной сухоткой и другое с атипичной, переходной формой мышечной сухотки).

Наблюдение XXXIII, периферическая мышечная сухотка. Пациент, немец, коммерсант, 39 лет, обратился с жалобами на неврастенические явления. При исследовании были обнаружены двигательные расстройства в нижних конечностях, существующие давно и которые больной не замечал. Родился в Веймаре (Weimar). У пациента было 4 брата и 4 сестры. Болезнь наш пациент и его



Иллюстрация из указанного издания. Вверху — наблюдение I. Основная мышечная сухотка. Имеется обилие нормальных клеток в переднем роге на границе между 5-м и 6-м корешками. Внизу — наблюдение XXXIV. Боковой амиотрофический склероз; разрез спинного мозга на уровне 6-го шейного позвонка. Склероз пирамидного пути и белого вещества вокруг переднего рога. Гиалиновая инфильтрация переднего рога и отсутствие в нем нервных клеток. Атрофия передних и сохранность задних корешков

сестра унаследовали от отца. Аналогичные расстройства походки наблюдались у родной сестры отца. Ходит свободно без палки. Главное расстройство состоит в нарушении функции голеностопных суставов. Вместо плавного сгибания и разгибания при каждом шаге отмечается «выбрасывание» стоп. Симметричное поражение мышц голени. Мелкие мышцы стоп не были вовлечены. Отмечалась контрактура Ахилловых сухожилий. Коленные и Ахилловы рефлексы не вызывались. Не было фибрилляций. Чувствительность сохранялась. Функция других мышц не была нарушена. Электродиагностика (аппарат Рейнигера, индукционный и постоянный ток).

В.К. Рот самостоятельно исследовал 22 мышцы (стоп, голени, кистей, а также бедер) и малоберцовые нервы на ногах с обеих сторон. Результаты: реакции дегенерации не было, электровозбудимость отсутствовала в парализованных мышцах и была понижена в ослабленных мышцах. В заключение Рот устанавливает диагноз: наследственный случай периферической мышечной сухотки (т. е. дистальной миопатии).

В двух других наследственных наблюдениях брата и сестры, которых Рот обследовал в 1886 г., болезнь начиналась с атрофии и слабости дистальных мышц



Иллюстрация из указанного издания. Наблюдение XXVIII (1886 г.). Больной Л.Г., 32 лет. Переходная форма мышечной сухотки

ног и рук с последующим распространением на проксимальные мышцы конечностей, тазового и плечевого пояса, поражавшихся в меньшей степени. Рот назвал эту болезнь «переходной формой мышечной сухотки». Приводим описание такой формы с короткими замечаниями Рота.

Наблюдение XXVIII, периферический тип мышечной сухотки, переходная форма, наследственный случай. Пациент Г., 32 лет, офицер в отставке. В 16 лет поступил на военную службу. В это же время стал испытывать затруднения при беге и обратил внимание на увеличение объема голени. Однако очень скоро появилось похудание голени (период гипертрофии икр продолжался 6–12 месяцев). С тех пор слабость и похудание медленно прогрессировали. Сильнее всего в первый период болезни были поражены мышцы передней поверхности голени: пациент не мог стоять на пятках, поднять носки; одновременно не мог подняться с корточек без помощи рук.

В.К. Рот самостоятельно исследовал 22 мышцы на руках и ногах, а также периферические нервы (*nn. radialis, ulnaris, cruralis, peroneus, tibialis*). По его мнению, описанный случай «служит представителем переходного типа мышечной сухотки — между основным (центральным) типом и периферическим (типичным) типом мышечной сухотки».

В 1884 г. В.К. Рот, выступая на Международном медицинском конгрессе в Копенгагене с докладом

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ch. Bell. *The Nervous System of Human Body*. Second Edition. CLXIII. 1830.
Случай восходящей детской сухотки М. 8/18 з. ¹⁾
Cesto e Gioja. *Annali clinici dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli* 1838. *Schmidt's Jahrb.* XXII p. 176. 1839.
2 брата: 10/17 ²⁾ и 10/18 лет. Аутонозия.
Dubois. Observation d'atrophie des muscles moteurs de l'humérus. *Gar. méd. de Paris*, p. 926, 1846.
Случай исхода, эмш. сухотки. М. 16/18 з.
Partridge. *Transact. Med. Chir. Soc. Med. Times and Gaz.*, p. 344, 1847.
1 сл. основ. насх. носх. и. сух. М. Аутонозия.
5. Duchenne. Recherches faites à l'aide du galvanisme, etc. *Comptes-rendus*. 1849. T. XXIX, p. 667. (T) ²⁾
Araç. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (Atrophie musc. progressive). *Arch. gén. de médecine*, p. 5—172, 1850.
10 наблюдений. 1-й случай Dubois, 2-й М. 49/50 з., 3-й М. 37/40 з., 4-й М. 29/30 з., 5-й Ж. 29/31—спинальные. 6-й типич. основной (Legrand—2-я аутонозия Кривошея); 7-й наследств. и. с. перов. ч. М. 43/45 з., 8-й—Lecointe (3-ья ауто. Кривошея—амiotроич. склероз), 9-й Ж. 39/45 з.—типич. случай (переворотный?), 10-й—подострый (neuritis pl. brach.). (T).
- 1851.
- Bouvier. Sur une paralysie partielle des muscles de la main. *Gar. des Hôp.*, p. 529, N 132.
Всп. нежить. Восходящая угрей. Отриц. рез. аутонозия.
Helfft. Von der fortschreitend. Muskelatrophie mit Immobilität. *Deutsche Klinik*. III. 155—157.
Mann. Paralyse musc. atrophique. *Gar. des Hôp.*, p. 574 и 579.
Содержание диссертации Thouvenot (11).
10 Richter. *Schmidt's Jahrb.* 5, 177.
Невроит, амiotр. М. 30 з.

¹⁾ М.—мужчина, женщина; Д.—двоячка; Ж.—женщина. Цифра слева от черты означает возраст, в котором начался исход; цифра справа от черты—возраст во время описания случая или смертельного исхода, обозначенного крестиком (†).

²⁾ †—смертельный исход—на начало году не упомянуто.

³⁾ (T)—указывается в текст работы.

Фрагмент библиографии из указанного издания

отличается от других форм миопатий тем, что процесс дебютирует с дистальных отделов верхних и нижних конечностей и лишь позднее распространяется на проксимальные мышцы конечностей и туловища, и представляет, по-видимому, самостоятельную форму, описанную также Гоффманом в 1898 году. Аналогичные случаи описаны Ротом, Навилем, Рембо и Жиро, Кольмаусом, Кристенном и Фроммелем и Лудо ван Богартом» [10].

Заключение

С именем Владимира Карловича Рота тесно связано развитие учения о нервно-мышечных болезнях, особенно миопатий, начатое в России во 2-й половине 19 столетия.

Вклад В.К. Рота в изучение клиники, этиологии, патогенеза и классификации наследственных миопатий и прогрессивных мышечных атрофий по различным причинам не получил должного признания в мировой литературе по нервно-мышечным болезням. В.К. Рот находится в ряду авторов, которые впервые описали новые клинические формы миопатий с начальным вовлечением мышц дистальных отделов конечностей. Его имя должно занять достойное место в истории развития неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рот В.К. О прогрессивной мышечной атрофии. Медицинская газета. М., 1874;21:114.
2. Рот В.К. Аутонозия случая (1 мая 1876) прогрессивной мышечной атрофии (демонстрация 4 мая 1874). Труды общества русских врачей. М., 1880. С. 25.
3. Рот В.К. Вопрос о боковом амиотрофическом склерозе и отношении его к прогрессивной атрофии мышц. Доклад на Международном медицинском конгрессе в Копенгагене в 1884. Медицинское обозрение. 1884; XXII (20): 668—95.
4. Roth V.K. Sclerose Laterale amyotrophique et de la relation de cette maladie a l'atrophie musculaire progressive de Duchenne. *Congress intern. Period. Des Sciences medicales*. 8-e Session, Copenhagen 1884. *Compte-rendu des travaux de la section de Psychiatrie et de Neurologie*, Copenhagen, 1885.
5. Рот В.К. Носографический обзор прогрессивных мышечных атрофий. Труды II конгресса русских врачей. М., 1887;1:22—36.
6. Рот В.К. О периферической форме мышечной сухотки. Протоколы заседаний общества невропатологов и психиатров. М., 1892. С. 114—115.
7. Рот В.К. Мышечная сухотка. I. Общая часть. Прогрессивная мышечная атрофия: исторический обзор, казуистика и библиография. М.: Изд-во Карцева, 1895.
8. Welander L. Myopathia distalis tarda hereditaria. 249 examined cases in 72 pedigrees. Stockholm: Esselte aktiebolag, 1951; pp. 11—18.
9. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы. Харьков: Гос. мед. изд-во, 1925. С. 180.
10. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы. 2-е изд. М.: Гос. мед. изд-во, 1932. С. 217.

Отчет о проведении I Учредительной конференции регионального «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням»

Москва, 22–23 ноября 2012 г.

22–23 ноября 2012 г. в Москве состоялась I Учредительная конференция региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (РОО ОНМБ), посвященная актуальным вопросам диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний в России. Мероприятие проводилось на базе Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. На конференции присутствовало более 350 делегатов из Москвы, Самары, Ярославля, Иваново, Нижнего Новгорода, Красноярска, Санкт-Петербурга, Казани, Воронежа и других российских городов, а также из ближнего зарубежья – Украины, Белоруссии, Казахстана. Уникальность мероприятия заключалась в том, что впервые за последние десятилетия на одной площадке встретились все ведущие российские клиницисты в области заболеваний периферического нейромоторного аппарата, клинические нейрофизиологи, генетики и специалисты по нейровизуализации периферических нервов и мышц.

С приветственным словом от имени Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России к аудитории обратилась главный врач центра Л.В. Лактионова.

Конференцию открыл председатель РОО ОНМБ проф. С.С. Никитин. Он рассказал собравшимся в зале о предпосылках создания Общества, результатах уже проведенных мероприятий, обозначил перспективы развития и планы на будущее. Утреннее заседание пер-



Регистрация участников конференции

вого дня было посвящено современному состоянию проблемы нервно-мышечных болезней в России и за рубежом. Было представлено 7 докладов.

Первый доклад, сделанный проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва), был посвящен современным представлениям о проблеме синаптических болезней, особенностям их клиники и диагностики. Докладчик рассказал о классификации и критериях диагноза, подробно остановился на клинических симптомах у разных категорий больных. Так, наличие тимомы ассоциируется со слабостью круговой мышцы глаза и трехглавой мышцы плеча, у серонегативных пациентов часто выявляются бульбарные расстройства. Выступающий подчеркнул, что определение аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам является обязательным при подозрении на миастению, однако клинические проявления заболевания не всегда коррелируют с их титром.

И.А. Стрোকв (Москва), к.м.н., рассказал о генетической предрасположенности, особенностях клиники и течения диабетической полинейропатии, подробно остановившись на новых диагностических возможностях при данной форме патологии (микроскопия тонких нервов роговицы и биопсия эпидермальных нервов стопы). Был отдельно рассмотрен вопрос гипердиагностики диабетической полинейропатии. Был отдельно рассмотрен вопрос гипердиагностики диабетической полинейропатии. В клинических примерах были наглядно представлены случаи ошибочной постановки данного диагноза у пациентов с сахарным диабетом и полинейропатией другой этиологии (хронической воспалительной демиелинизирующей, В12-дефицитной). Осветив подходы к лечению нейропатической боли, докладчик подчеркнул, что, несмотря на успехи современной фармакологии, в данной ситуации «врач лечит боль, но не борется с болезнью», что в конечном итоге не решает проблему, так как полинейропатия при таком подходе продолжает прогрессировать.

Доклад С.С. Никитина (Москва) был посвящен болезням двигательного нейрона (БДН). Профессор подробно остановился на новых представлениях о патогенезе БДН как мультисистемного заболевания, подчеркнув все более возрастающую роль нейровизуализации в диагностике этих болезней. Были рассмотрены современные способы диагностики заболеваний данной группы. При этом докладчик отметил, что в настоящий момент по-прежнему не существует специфических биомаркеров. Широко применяемые в практике тесты (электромиография – ЭМГ, транскраниальная магнитная стимуляция – ТМС) имеют одинаковую диагностическую значимость наряду с клинической картиной, а окончательный диагноз должен ставиться по совокупности клинико-инструментальных данных. Мировое медицинское сообщество активно обсуждает вопрос пересмотра критериев диагностики бокового амиотрофического склероза (БАС), а наиболее перспективным нейрофизиологическим маркером в настоящее время можно считать умень-

шение числа сохраненных двигательных единиц при ЭМГ-исследовании.

Руководитель крупнейшей в нашей стране лаборатории ДНК-диагностики, проф., д.б.н. А.В. Поляков выступил с докладом о перспективах использования молекулярной диагностики при наследственных нервно-мышечных болезнях. Он сообщил о новых возможностях подтверждения генетической природы многих нозологических форм без привлечения зарубежных клиник. Докладчик отметил рост числа генетических обследований в 2012 г. по сравнению с предыдущими годами, однако этот показатель по-прежнему остается значительно ниже, чем в Европе. По мнению А.В. Полякова, одна из причин этого заключается в недостаточной выявляемости наследственных заболеваний на уровне поликлинического звена, в первую очередь за счет неполного сбора семейного анамнеза, определяющего необходимость направления пациентов на консультацию к врачу-нейрогенетику.

О современных возможностях диагностики дыхательных нарушений, являющихся одной из самых частых причин летального исхода у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, рассказал руководитель сомнологического центра к.м.н. А.Л. Калинин (Москва). Развитие дыхательной недостаточности у данной категории больных обусловлено главным образом слабостью дыхательной мускулатуры и сопутствующей бронхолегочной патологией (прежде всего аспирационного генеза). Выступающий обобщил зарубежный и собственный опыт коррекции нарушений с помощью неинвазивной вентиляции легких. Сфера применения СРАР- и BiРАР-терапии, а также другой современной аппаратуры заметно расширилась, стало возможным использование респираторной поддержки у тяжелых больных вне стен стационара.

С докладом о принципах диагностики и лечения болевого синдрома в области шеи выступила проф., д.м.н. О.В. Воробьева (Москва). Она рассказала о преимущественной локализации цервикалгии в зависимости от причины, лежащей в ее основе. Так, боль в передней области шеи характерна для сердечно-сосудистых заболеваний, болезней пищевода и щитовидной железы. При травматических, вертеброгенных поражениях, ревматологических заболеваниях и при большинстве других биомеханических причин боль локализуется по задней области шеи. Докладчик остановилась на механизмах трансформации острой боли в хроническую, а также подробно осветила современные подходы к лечению цервикалгий.

Утреннее заседание в первый день конференции завершилось докладом психолога Т.В. Тихолаз (Москва), рассказавшей подробно об основных психологических аспектах взаимодействия врача и пациента. Выступающая перечислила трудности социальной адаптации, возникающие у подавляющего большинства пациентов с хроническими заболеваниями, сделав особый акцент на проблеме социальной стигматизации, искаженном представлении здоровых о больных лицах. Т.В. Тихолаз подчеркнула важность изменения образа мышления

врача, нацеливания его на индивидуальный подход к каждому пациенту, стремления к работе по партнерской модели взаимодействия. Поднятая тема вызвала большой интерес со стороны участников конференции, единодушно поддержавших необходимость развития данного направления в области нервно-мышечных заболеваний.

На сателлитном симпозиуме по болезни Помпе были сделаны исчерпывающие доклады, осветившие современный взгляд на проблему заболевания в целом, его клиническое многообразие и гетерогенность (проф. С.С. Никитин), особенности лабораторной диагностики (к.м.н. Е.Ю. Захарова, Москва), принципы терапии (проф. Н.П. Котлукова). Доклады отличались новизной и богатым иллюстративным материалом.

Секция, посвященная морфологическим методам диагностики, открылась выступлением члена-корр. РАМН О.М. Позднякова, представившего сообщение об ультраструктурном анализе нервно-мышечной передачи при миастении и синдроме Ламберта–Итона с иллюстрацией собственных уникальных наблюдений. Проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок (Москва) рассказала о дифференциально-диагностических критериях воспалительных миопатий. Проф., д.м.н. О.Е. Зиновьева (Москва) представила результаты собственных исследований такой социально значимой патологии, как алкогольная миопатия. Представленные доклады вызвали живой интерес аудитории.

Завершился первый день конференции заседанием, посвященным оригинальным отечественным исследованиям. Проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва) представила доклад по вторичным полинейропатиям. Она подчеркнула, что на практике достаточно часто устанавливается лишь синдромальный диагноз, без уточнения причины, вызвавшей полинейропатию («полинейропатия неясного генеза»). Это приводит к тому, что многие больные не получают патогенетической терапии, включая случаи, когда возможно повлиять на течение болезни, а значит существенно улучшить состояние и качество жизни больного. Были приведены результаты собственных исследований, продемонстрировавшие значимость и основные принципы выявления ранних симптомов паранеопластической полинейропатии, а также показана эффективность нейрометаболической терапии при данной патологии.

Доклад, представленный к.м.н. С.В. Лапиным (Санкт-Петербург), был посвящен современным возможностям иммунологического тестирования в диагностике болезней нервной системы. Так, с 2010 г. в перечень критериев диагностики рассеянного склероза включен такой маркер, как олигоклональный иммуноглобулин G в ликворе и сыворотке, выявляемый методом электрофокусирования. Повышение активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке и цереброспинальной жидкости наблюдается при саркоидозе и нейросаркоидозе. В диагностике васкулитов крупных

сосудов, включая изолированный ангиит центральной нервной системы, играет роль определение антител к эндотелиоцитам. У 90–100 % больных оптикомиелитом Девика выявляются антитела к аквапорину 4. Паранеопластические энцефалиты ассоциированы с большой группой антинейрональных антител. При разных формах синдрома Гийена–Барре обнаруживаются антитела к ганглиозидам периферических нервов. Множество других маркеров позволяет выявить системное аутоиммунное заболевание, явившееся причиной поражения нервной системы.

Е.В. Лысогорская (Москва) представила результаты работы в области генетики БАС. Роль гена *APOE* в развитии БАС не была подтверждена. Вместе с тем ген *VEGF* справедливо отнесен к генам-кандидатам при БАС. Показано, что частота семейных случаев БАС в российской популяции недооценена, и большинство таких случаев обусловлено мутациями в гене *SOD1*. Докладчик отметила, что данное направление является приоритетным за рубежом, в связи с чем очевидна потребность в дальнейших аналогичных исследованиях и в российской популяции.

Оживленную дискуссию вызвал доклад к.м.н. Ю.Н. Рущкевич (Минск), представившей работу коллектива белорусских авторов, изучавших диагностическую ценность ультразвуковой визуализации мышц при заболеваниях периферического нейромоторного аппарата. Авторы регистрировали фасцикуляции в разных мышцах, а также оценивали изменение эхогенности атрофированных мышц. Методика проста и доступна, однако информативность метода для диагностики, скрининга, динамического наблюдения и оценки степени генерализации патологического процесса при нервно-мышечных болезнях требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

А.М. Алашеев (Екатеринбург), к.м.н., подробно осветил проблему нервно-мышечных нарушений при критических состояниях, являющихся одной из составляющих синдрома полиорганной недостаточности. По данным литературы, это осложнение встречается почти у половины больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, что увеличивает продолжительность пребывания пациента в отделении реанимации и влияет на летальность. Докладчик остановился на факторах риска, патогенезе, принципах диагностики и профилактики синдрома, подчеркнув важность проведения ранней реабилитации реанимационных больных.

В.А. Штабницкий (Москва), к.м.н., рассказал о недавно организованной Службе респираторной и нутритивной поддержки при МЦ «Милосердие» Марфо-Мариинской обители, курирующей на безвозмездной основе пациентов с диагнозом БАС. Выездная команда врачей и медицинских сестер оказывает помощь на дому и осуществляет последующий патронаж пациентов. В основу работы положена комплексная реабилитация с учетом наличия у больного дыхательных, двигательных,

трофических и других нарушений. Большинство пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, в домашних условиях используют портативные аппараты ViPAP и ротоносовые маски. В заключение был продемонстрирован анализ дыхательных нарушений больных, находящихся под наблюдением. Сегодня Служба курирует 43 таких пациента.

В конце первого дня конференции проф. С.С. Никитин обратился со словами благодарности ко всем участникам, призвав специалистов в области патологии нервно-мышечной системы к более тесному сотрудничеству.

Во 2-й день конференции большой интерес вызвало заседание, посвященное нейрофизиологическим методам исследования в диагностике нервно-мышечных болезней. В переполненном зале присутствовали представители неврологических и нейрофизиологических школ Москвы, Санкт-Петербурга, Иваново, Тулы, Воронежа, Красноярска, Казани и других городов России.

Первый доклад, посвященный возрастным аспектам миографических исследований при нервно-мышечной патологии в детской практике, представил д.м.н. А.Л. Куренков (Москва). Выступающий обратил внимание на такие важные моменты при работе с детьми, как выбор адекватной методики проведения электро-

нейромиографического (ЭНМГ) исследования, наличие собственных нормативов, обязательную кооперацию с родителями ребенка. Докладчик охарактеризовал преимущества и недостатки электронейромиографии в педиатрической практике, отметил, в частности, малую информативность и субъективность оценки часто используемого в нашей стране метода накожной ЭМГ. Внимание аудитории было обращено на возможности стимуляционной и игольчатой ЭМГ, отсутствие возрастных ограничений и высокую диагностическую ценность при акушерских параличах, синдроме «вялого ребенка» и других заболеваниях. В докладе было сказано также о необходимости применения разных методов ЭМГ при супрасегментарной патологии.

Проф. С.А. Мальмберг (Москва) представил редкое клиническое наблюдение люмбосакральной моторной полинейропатии у пациентки 15 лет, страдающей сахарным диабетом 1-го типа. Он остановился на сложности диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания, продемонстрировал результаты неврологического и инструментального обследования на конкретном примере, а также поделился положительным опытом длительного лечения глюкокортикоидами в больших дозировках (1 мг/кг) при наличии сахарного диабета.



Президиум секции по нейрофизиологии (слева направо): проф. С.С. Никитин, д.м.н. А.Л. Куренков, проф. С.А. Мальмберг. На 2-м плане: Н. Гурьева, исполнительный директор «АБВ-экспо» — организатора мероприятия



Голосование по составу Экспертного совета по электромиографии

Большой интерес у аудитории вызвало выступление к.м.н. Н.Г. Савицкой (Москва). Ее доклад начался с демонстрации данных о частоте расхождений клинических диагнозов и результатов ЭМГ-изменений, об ошибках при выборе конкретных ЭМГ-методик неврологами поликлиник при направлении на обследование. Было подчеркнуто, что сегодня используются далеко не все возможности нейрофизиологических методов в диагностике болезней периферических нервов и мышц. Н.Г. Савицкая предложила проект создания алгоритмов ЭМГ-исследования при разных уровнях поражения периферического нейромоторного аппарата, пригласив аудиторию к активному его обсуждению и сотрудничеству.

М.А. Хить, к.м.н., выступила с сообщением о необходимости нейрофизиологического контроля проводящей функции нервных волокон при хирургических вмешательствах на корешках и спинномозговых нервах. Она подчеркнула, что использование общепринятых способов интраоперационного мониторинга помогает определить функциональные пределы хирургической безопасности, что, в свою очередь, снижает частоту осложнений в послеоперационном периоде. Докладчик представила несколько собственных наблюдений нейрохирургического лечения пациентов с детским церебральным параличом. Высокая эффективность проведенных операций во многом определялась использованием интраоперационного мониторинга, выявившего наиболее спазмированные фасцикулы мышцы – кандидаты на хирургическое пересечение. Доклад был наглядно проиллюстрирован интраоперационными снимками, а также фотографиями пациентов до и после успешного хирургического лечения.

А.А. Маслак (Москва) представил аудитории результаты оригинального исследования, посвященного оценке структурного и функционального состояния срединного нерва при синдроме карпального канала по данным ультразвукового (УЗ) и ЭМГ-исследований. На основании результатов сравнительного анализа данных УЗИ и ЭМГ рассмотрены достоинства и недостатки обоих методов, а также их взаимодополняющая роль в оценке

анатомического и функционального состояния срединного нерва на разных стадиях его поражения.

С.Г. Николаев (Владимир), к.м.н., осветил тему диагностики радикулопатий. Для начала была представлена современная классификация радикулопатий. Далее докладчик отдельно остановился на клинической составляющей, предполагающей выделение в данной патологии радикулоалгии, рефлекторной, сенсорной и моторной радикулопатии. Использование нейрофизиологических методов позволяет оценить проводящую функцию корешковой системы, а также обнаружить аксональное поражение. С.Г. Николаев охарактеризовал преимущества и недостатки исследования Н-рефлекса, Т-рефлекса, соматосенсорных вызванных потенциалов, ТМС относительно анализа F-волн. Чувствительность и специфичность каждой из методик невелика, поэтому только их совокупность наряду с клинической картиной позволяет утвердить или опровергнуть диагноз.

А.В. Червяков (Москва), к.м.н., познакомил аудиторию с возможностями навигационной ТМС у пациентов с БАС. Он показал основные этапы методики, заключающиеся в последовательном выполнении МРТ головного мозга, совмещении данных нейровизуализации с результатами ТМС с формированием индивидуальных карт корковых представительств мышц-мишеней.

По окончании заседания состоялась оживленная дискуссия по вопросам диагностики различных нозологий, нормам нейрофизиологических показателей, существующим формам обучения специалистов по ЭМГ.

Отдельным вопросом стало утверждение представленного «Обществом специалистов по нервно-мышечным болезням» состава Экспертного совета по ЭМГ с определением основных направлений его работы. Состав Экспертного совета был утвержден открытым голосованием. В него вошли: проф. Ф.И. Девликамова (Казань), проф. Л.Ф. Касаткина (Москва), проф. В.Н. Команцев (Санкт-Петербург), д.м.н. А.Л. Куренков, проф. С.А. Мальмберг (Москва), проф. Д.М. Меркулова (Москва), проф. С.С. Никитин (Москва), к.м.н. С.Г. Николаев (Иваново), к.м.н. Н.Г. Савицкая (Москва), проф. А.Г. Санадзе (Москва), к.м.н. Н.А. Супонева (Москва), к.м.н. В.П. Федотов (Воронеж), проф. Н.А. Шнайдер (Красноярск).

На сателлитном симпозиуме по хронической демиелинизирующей полинейропатии прозвучали доклады о современных вопросах диагностики у взрослых (проф. С.С. Никитин) и особенностях диагностики и течения болезни у детей (д.м.н. А.Л. Куренков). Доклад к.м.н. Н.А. Супоновой (Москва) был посвящен современным патогенетическим методам лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП): внутривенной иммунотерапии, плазмаферезу и кортикостероидам. Докладчик поделилась собственным опытом ведения пациентов с ХВДП и подробно ответила на вопросы.



Президиум секции по нейрогенетике: проф. Н.А. Шнайдер, проф. Е.Л. Дадали

Конференция завершилась заседанием, посвященным наследственным нервно-мышечным заболеваниям. Ведущие российские специалисты в этой области, в частности проф. Е.Л. Дадали, проф. Н.А. Шнайдер, к.м.н. В.П. Федотов (Воронеж), ознакомили аудиторию с алгоритмами диагностики генетически гетерогенных нервно-мышечных болезней, хондродистрофической миотонии, наследственных моторно-сенсорных нейропатий, поделились собственными клиническими наблюдениями. К.м.н. С.А. Курбатов (Воронеж) представил материал коллектива авторов крупномасштабного исследования пациентов с разными формами миотонии, конечным результатом которого стали алгоритмы ЭМГ-диагностики.

В заключительной части конференции были подведены итоги, участники поделились впечатлениями и по старой доброй традиции сфотографировались на память. Более 200 делегатов вступили в члены Общества, высказав желание активно участвовать в будущих мероприятиях, стали подписчиками журнала «Нервно-мышечные болезни» и обладателями уникального издания – русскоязычной версии «Клинических рекомендаций по неврологии Европейской Федерации неврологических обществ» и Краткого справочника невролога в качестве приложения к изданию, выпущенных в свет по инициативе Общества.

Об актуальности докладов, представленных на конференции, свидетельствовала наполненность зала. Впервые за многие годы специалисты, работающие в области болезней периферического нейромоторного аппарата и интересующиеся этим направлением, получили возможность обменяться опытом, установить новые связи для сотрудничества и совместной научной деятельности.

Те, кто не смог присутствовать на конференции, имели возможность видеть онлайн-трансляцию. На портале наших партнеров MedPro.ru в разделе «Медиатека» доступны для просмотра видеозаписи выступлений на конференции. Желающие могут прослушать выбранные сообщения и познакомиться с презентациями докладчиков.

Общество специалистов по нервно-мышечным болезням благодарит всех докладчиков и делегатов конференции, технического организатора компанию «АБВ-экспо», а также директора Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России проф. О.П. Кузовлева, главного врача Л.В. Лактионову и всех сотрудников этого учреждения за огромную помощь в организации конференции и ее проведении.

*Ирина Захарчук, Динара Низаметдинова,
Анна Хорошун*

Отчет о конференции «Порфирия: особенности клиники, диагностики и лечения»

Москва, 7 декабря 2012 г.

7 декабря 2012 г. в Москве состоялась конференция, посвященная одному из тяжелейших критических состояний в неврологии – порфирийной полинейропатии, ее клиническим особенностям, диагностике и современным принципам лечения. Организаторами этого мероприятия выступили ФГБУ «Научный центр неврологии» (НЦН) РАМН, Международная ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук, ФГБУ «Гематологический научный центр» (ГНЦ) Минздрава России.

Заседание открыл заместитель директора ФГБУ НЦН РАМН, член-корр. РАМН М.А. Пирадов. В своей приветственной речи он привел интересные данные из истории развития представлений о порфирии и первых методах ее лечения.

С первым докладом выступил с.н.с. отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России к.м.н. Я.С. Пустовойт, представивший современную точку зрения на механизмы развития и последнюю классификацию порфирии, отдельно остановившись на особенностях каждой из форм. Несмотря на то, что острая порфирия – группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением обмена гема, самые яркие ее проявления связаны с поражением нервной системы. Существует также ряд провоцирующих атаку факторов, к которым относятся гормональные перестройки, голодание, инфекции, прием алкоголя и др. Докладчик подчеркнул, что необычность симптомокомплекса острой порфирии неизбежно переводит это заболевание в категорию мультидисциплинарных. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов пациенты с недиагностированной порфирией госпитализируются в отделения абдоминальной хирургии, урологии, гинекологии, неврологии или психосоматики. Недостаточная информированность врачей на этом этапе часто приводит к повторным неоправданным хирургическим вмешательствам, ошибочному применению порфириногенных лекарственных препаратов, еще больше усугубляющих состояние пациенток (женщины страдают в 8 раз чаще мужчин). Между тем установить диагноз порфирии в большинстве случаев бывает не так сложно. Я.С. Пустовойт подробно проанализировал самые частые ошибки при ведении больных с порфириями. Одна из главных ошибок заключается в недооценке воздействия порфириногенных факторов, в первую очередь медикаментов (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, антибиотики, барбитураты, кортикостероиды, лидокаин и др.). Кроме того, буль-

барный синдром у таких больных диагностируется несвоевременно, что приводит к аспирационным осложнениям и усугублению дыхательной недостаточности, а кроме того, не уделяется должного внимания электролитным показателям, в частности гипонатриемии. Докладчик рассказал о принципах диагностики и лечения, поделился собственным уникальным опытом наблюдения за более чем 200 пациентами и представил оригинальный алгоритм обследования и ведения больных с острой порфирией.

Н.А. Супонева, к.м.н., с.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ НЦН РАМН, подробно рассказала о симптоматике поражения центральной и периферической нервной системы при порфирии, о классификации порфирии, ее трех формах: вегетативной, моторно-сенсорной и моторной, обратив внимание на то, что порфирийная полинейропатия встречается в подавляющем числе случаев острых атак порфирии. Особенность порфирийной полинейропатии заключается в преимущественном поражении верхних конечностей в дебюте острой атаки, часто с вовлечением в первую очередь проксимальных отделов конечностей, при этом возможна асимметрия клинических проявлений. На развернутой стадии заболевания в патологический процесс вовлекаются все четыре конечности с формированием грубых парезов вплоть до параличей, поражением бульбарной, туловищной и дыхательной мускулатуры. Такой симптомокомплекс может наблюдаться при острых полинейропатиях другой природы, таких как синдром Гийена–Барре (аутоиммунная, встречается чаще всего), полинейропатия при отравлении таллием или свинцом, множественная нейропатия при васкулитах. В конце своего выступления Н.А. Супонева подчеркнула, что в основе диагноза порфирийной полинейропатии лежит тщательно собранный анамнез, с уточнением предшествующих развитию мышечной слабости эпизодов болей в области живота неясной этиологии, факта диагностических хирургических

вмешательств, выяснением характерных для порфирии провоцирующих факторов, а также выявлением одного из ярких симптомов данного заболевания – изменения цвета мочи (от розового до красновато-бурого).

Следующий доклад был посвящен интенсивной терапии больных порфирией, находящихся в критических состояниях. Его представил К.В. Яцков, сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии ГНЦ РАМН. Он поделился опытом своего отделения по тактике ведения больных реанимационного профиля, подробно осветил особенности режимов искусственной вентиляции легких, принципов инфузионной терапии и нутритивной поддержки. Особо докладчик остановился на технике постановки микрогастростомы у пациентов с длительно сохраняющимися нарушениями глотания, был продемонстрирован видефрагмент. К.В. Яцков представил аудитории уникальный опыт лечения 10 пациентов с тяжелейшими формами порфириной полинейропатии, сопровождающимися вторичными инфекционными осложнениями и кахексией. Большинство больных удалось спасти благодаря огромным усилиям и слаженной работе всех служб ГНЦ РАМН. Доклад был наглядно иллюстрирован фотографиями пациенток на момент поступления в отделение и на этапе восстановления. Выступающий подчеркнул, что затраты на ведение больных на таких запущенных стадиях исчисляются миллионами рублей, при этом главной причиной столь тяжелого состояния является несвоевременная диагностика и ошибочная тактика лечения в дебюте.

Завершила ряд выступлений Ю.В. Рябинкина, к.м.н., с.н.с. НЦН РАМН. Она представила два наиболее ярких случая – острой перемежающейся порфирии и наследственной копропорфирии, наблюдавшихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Были изложены основные анамнестические данные, описаны этапы развития заболевания, сложности диагностики, опыт успешного лечения. Представленные видеозаписи, сделанные до и после лечения одной из больных, вызвали особый интерес аудитории, имевшей возможность убедиться в том, что даже такое тяжелое заболевание, приводящее в отсутствие терапии в 90 % случаев к летальному исходу, может завершаться благополучно

при своевременном и адекватно проведенном лечении. Ю.В. Рябинкина подчеркнула, что кроме применения патогенетической терапии острой атаки, к которой относятся препараты гемина (Нормосанг), одним из определяющих условий успешного лечения является строгое следование списку запрещенных препаратов. Эта информация находится в свободном доступе на интернет-сайтах (<http://www.porphyrifoundation.com/drug-database>, <http://www.drugs-porphyrria.org/>, http://www.wmic.wales.nhs.uk/porphyria_info.php и др.) и постоянно обновляется.

После официальных выступлений состоялась длительная оживленная дискуссия, в которой приняли участие председатель конференции и докладчики, руководитель отделения скорой медицинской помощи, полиорганной патологии и гемодиализа с группой реологии крови ГНЦ РАМН д.м.н. Л.С. Бирюкова, председатель ОНМБ проф. С.С. Никитин, главный научный сотрудник 3-го неврологического отделения НЦН РАМН проф. Л.А. Калашникова, специалисты из Санкт-Петербурга – проф. И.Д. Руденко, к.м.н. Е.Г. Пищик и др. Коллеги сошлись во мнении о чрезвычайной важности повышения информированности врачей разных специальностей (неврологов, хирургов, урологов, гинекологов, анестезиологов, психиатров), касающейся особенностей клинических проявлений порфирии, а также о необходимости внедрения в рутинную практику качественного определения порфириногена с реактивом Эрлиха, себестоимость проведения которого ничтожна по сравнению с затратами на лечение в «запущенных» случаях. Было отмечено, что перед диагностическими и хирургическими вмешательствами в случаях абдоминального синдрома неясного генеза необходимо избегать применения порфириногенных лекарственных препаратов, а для проведения наркоза использовать только безопасные медикаменты (диприван, промедол, закись азота, фентанил), и это должно стать правилом.

Участники конференции с большим интересом прослушали доклады и поддержали идею проведения подобных междисциплинарных мероприятий в будущем.

Анна Хорошун

Нормосанг® (гемин) – лечение острой печеночной порфирии. Теперь доступен и в России!

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов*

Часть I: A–D

A wave = А-волна. Устойчивый суммарный потенциал действия мышцы в ответ на субмаксимальную электрическую стимуляцию нерва; часто исчезает при супрамаксимальной стимуляции. А-волна обычно возникает перед F-волной и имеет постоянную латентность, также может возникать и после нее; по амплитуде совпадает с F-волной, но отличается от последней постоянной латентностью. А-волна — результат патологических повторных эфаптических импульсов в нерве или местах аксонального ветвления. Ранее использовавшиеся термины «аксон-рефлекс», «аксон-волна», «аксон-ответ» вышли из употребления.

Absolute refractory period. Рефрактерный период. Общий термин, обозначающий период времени, следующий за потенциалом действия (ПД), в течение которого никакое раздражение не способно возбудить мембрану и вызвать очередной ответ. **Абсолютный рефрактерный период** — период времени, следующий за ПД, в течение которого никакой стимул, включая самый сильный, не может вызвать ответ. **Relative refractory period = относительный рефрактерный период** — период времени, следующий за ПД, когда для получения ответа требуется стимул чрезмерной силы. **Functional refractory period = функциональный рефрактерный период** — период времени, следующий за ПД, в течение которого 2-й ПД не способен возбудить данную область стимуляции.

Accommodation = аккомодация. В нейрофизиологии: повышение порога трансмембранной деполяризации, необходимого для генерации спайка в тех случаях, когда имеется медленная деполяризация или поддерживается подпороговая деполяризация.

Accommodation curve = кривая аккомодации = кривая сила, длительность. Эффективность раздражителя (электрического импульса) зависит не только от силы, но и от времени его действия. Сила раздражителя находится в обратной зависимости от длительности его действия. Графически эта закономерность выражается кривой Вейсса — графического пред-

ставления отношения между интенсивностью (ось ординат) и длительностью (ось абсцисс) порогового электрического стимула мышцы или нерва. Минимальную силу раздражителя, вызывающую возбуждение, называют *реобазой* (rheobase). Наименьшее время, в течение которого должен действовать раздражитель силой в 1 реобазу, чтобы вызвать возбуждение, называют *полезным временем*. *Хронаксия* (chronaxy) — минимальное время действия раздражителя в 2 реобазы, необходимое для того, чтобы вызвать возбуждение.

Acoustic myography = акустическая миография. Регистрация и анализ звукового сигнала при сокращении мышцы. Анализ возможен при сокращении мышцы в ответ на стимуляцию соответствующего нерва или при произвольном усилии.

Action potential = потенциал действия (ПД). Короткий электрический потенциал, распространяющийся по мембране одиночного нервного или мышечного волокна. ПД возникает по принципу «все или ничего» и появляется, как только стимул достигает пороговой величины или превышает ее. ПД имеет постоянную амплитуду и форму. См. *motor unit potential (MUP), compound muscle action potential (CMAP)*.

Activation = активация. 1) в физиологии: общий термин, обозначающий инициацию процесса; 2) процесс рекрутирования потенциалов двигательных единиц. Сила мышечного сокращения определяется числом двигательных единиц и частотой их рекрутирования.

Activation procedure — процедура активации. Метод, используемый для выявления дефекта нервно-мышечной передачи при ее тестировании частотой 3 Гц. Обычно поддержание произвольного мышечного усилия используется для получения облегчения или постактивационной депрессии. Также см. *tetanic contraction*.

Active electrode = активный электрод. То же, что *исследующий электрод* (синоним).

*В основу словаря положен общедоступный терминологический перечень (Muscle nerve, 2001), предложенный Американской ассоциацией электродиагностической медицины (AAEM). Настоящая публикация направлена не только на введение единообразия в понимании нейрофизиологических явлений, она также призвана облегчить чтение и написание научных статей авторами, для которых английский язык является иностранным. Настоящая версия словаря подготовлена проф. С.С. Никитиным, проф. В.П. Команцевым и д.м.н. А.Л. Куренковым.

Acute inflammatory neuropathy = острая, монофазная полинейропатия. Характеризуется периодом прогрессирования до развития максимальных клинических проявлений в течение 4 нед от начала симптомов. Чаще всего имеется восходящий тип распространения сенсомоторной нейропатии. Электромиография обычно выявляет признаки демиелинизации, но также может наблюдаться вовлечение аксонального стержня.

Adaptation = адаптация. Падение частоты разрядов спайков, обычно регистрируемых в сенсорных аксонах в ответ на постоянную стимуляцию нерва медленно нарастающим или слабым постоянным по силе раздражением.

Ademg — аббревиатура для метода автоматической декомпозиционной электромиографии, компьютерного метода выделения отдельных потенциалов двигательных единиц из интерференционной кривой.

AEP — аббревиатура для метода вызванных слуховых потенциалов.

Afterdischarge = послеразряд. 1) продолжающаяся генерация в нейроне, аксоне или мышечном волокне серии потенциалов действия уже после окончания действия активирующего стимула; 2) продолжающаяся генерация потенциалов действия мышцы после прекращения произвольного усилия, например при миотонии.

Afterpotential = послепотенциал. Потенциал мембраны между моментом окончания спайка и временем полного восстановления до уровня исходного потенциала покоя мембраны. В зависимости от времени анализа мембрана в этот период может находиться в состоянии деполяризации или гиперполяризации.

Akinesia = акинезия. Задержка начала произвольного движения, обычно наблюдаемая при болезни Паркинсона. Часто используется как синоним *брадикинезии*.

Amplitude = амплитуда. Применительно к потенциалу действия (пд) — максимальная разница напряжения между двумя точками, обычно между изолинией и пиком или между двумя пиками. Для удобства амплитуду потенциалов с начальным негативным отклонением относительно изолинии, например суммарный пд мышцы, антидромный пд сенсорного нерва, измеряют от изолинии до максимальной точки негативного отклонения. В противоположность этому амплитуду суммарного сенсорного пд нерва, потенциала двигательной единицы, потенциала фибрилляции, положительной острой волны, потенциала фасцикуляций и прочих потенциалов измеряют от максимальной точки позитивного отклонения до максимальной точки негативного отклонения.

Amplitude decay = угнетение (падение) амплитуды. Снижение (в %) амплитуды М-ответа или суммарного потенциала действия сенсорного нерва при сопоставлении результатов стимуляции двух точек

нерва. Угнетение (падение) = $100 \times (\text{амплитуда дистальной точки} - \text{амплитуда проксимальной точки}) / \text{амплитуда дистальной точки}$. Полезно при оценке блока проведения. Аномальное угнетение (падение) амплитуды без увеличения временной дисперсии потенциала может быть результатом блока проведения.

Anodal block = анодный блок проведения. Локальный блок проведения по нерву, вызванный гиперполяризацией мембраны под анодом. Не встречается при стандартных клинических исследованиях.

Anticholinesterase = антихолинэстераза. Любое вещество, подавляющее активность холинэстеразы — фермента, разрушающего нейромедиатор ацетилхолин. Антихолинэстеразной активностью обладают: дистигмин, калимин, неостигмин, пиридостигмин, прозерин, тензилон, физостигмин и др.

Anode = анод. На стимулирующем электроде положительный полюс источника тока.

Antidromic = антидромный. Проведение импульса по нерву в направлении, противоположном физиологическому распространению импульса, например проведение по моторным волокнам нерва в направлении от мышцы, проведение по сенсорным волокнам нерва в направлении от спинного мозга.

Artifact (также artefact) = артефакт. Феномены, генерируемые биологическими и небиологическими источниками, не являющимися целью исследования. *Артефакт раздражения (стимула)* — результат распространения стимулирующего тока по коже до места расположения регистрирующего электрода и задержка возвращения кривой к изолинии, которая зависит от характеристик фильтров, которая зависит от характеристик фильтров. Артефакт раздражения предшествует или накладывается на анализируемый потенциал. *Артефакт движения* — изменение регистрируемой активности, вызванное смещением регистрирующих электродов.

Asterixis = астериксис. Неритмичные асимметричные произвольные движения или подергивания при тоническом напряжении мышц. Связан с внезапным кратковременным падением тонуса мышц, поддерживающих определенную позу, и поэтому внешне напоминает неритмичный тремор, например, появляющийся при вытягивании руки и разгибании кисти. Через несколько секунд после вытягивания руки появляются резкие ее подергивания с последующим быстрым возвращением в исходное положение. Такие же подергивания появляются при тоническом напряжении любых других мышц, в том числе языка, а в тяжелых случаях даже при произвольных движениях конечностей. Регистрируется только при произвольном усилии, обычно имеет нерегулярный паттерн, но последний может быть и ритмичным, и в этом случае его легко спутать с тремором.

Atrophy = **атрофия**. Нарушение питания, прижизненное уменьшение размеров (объема) органов или тканей животных и человека. Проявляется уменьшением в размерах какого-либо органа (или ткани), дефицитом массы тела.

Ataxia = **атаксия**. Нарушение координации движений; одно из часто наблюдаемых расстройств моторики. Сила в конечностях может быть сохранена полностью, однако движения становятся неловкими, неточными, нарушаются их последовательность, равновесие при стоянии и ходьбе. Специфическими признаками являются дисметрия и дисдиадохокinesis. Выделяют следующие типы атаксии: сенситивная, или заднестолбовая (атаксия при нарушении проводников глубокомышечной чувствительности); мозжечковая (атаксия при поражении мозжечка); вестибулярная (атаксия при поражении вестибулярного аппарата); корковая (атаксия при поражении коры лобной или височно-затылочной области).

Auditory evoked potentials (AEP). Вызванные слуховые потенциалы.

Averager, signal averager = **усреднитель**. Прибор, позволяющий при нейрофизиологических исследованиях.

Averaging = **усреднение**. Метод выделения сигнала из шума. Например, когда амплитуда вызванных потенциалов (ВП) значительно меньше, чем амплитуда фоновой активности. С помощью компьютера последовательно суммируют ВП ответа, следующие за раздражителем. В результате амплитуда ВП увеличивается пропорционально числу накоплений.

Axon = **аксон**. Нейрит, осевой цилиндр, отросток нервной клетки, по которому нервные импульсы идут от тела клетки (сомы) к иннервируемым органам и другим нервным клеткам.

Axon reflex = **аксон-рефлекс**. См. *A-волна*; использование термина нежелательно, так как в генерации феномена нет рефлекса.

Axonal degeneration = **аксональная дегенерация**. Дегенерация сегмента периферического нерва, дистальнее тела нейрона.

Axonotmesis = **аксонотмезис**. Повреждение нерва, характеризующееся нарушением целостности стержня аксона и миелиновой оболочки при сохраненной соединительно-тканной оболочке нерва, ведущее к аксональной дегенерации нерва ниже места повреждения. См. также *нейропраксия*, *нейротмезис*.

Backaveraging = **обратное усреднение**. Усреднение сигнала в течение выбранного времени и с выбранной эпохой анализа до момента запуска исследуемого события, позволяющее выделить из фоновой записи дополнительную информацию. Чаще используется в электроэнцефалографии.

Backfiring – разряды в моторных нейронах, возникающие при антидромной активации.

BAEP – аббревиатура, обозначает метод анализа вызванных стволовых слуховых потенциалов.

BAER – аббревиатура, обозначает метод анализа вызванных стволовых слуховых ответов.

Baseline = **базовая, нулевая линия**. 1) активность, регистрируемая в биологической системе, находящейся в покое; 2) прямая на дисплее регистратора. Эквивалент *изолинии*.

Benign fasciculation potentials = **потенциалы доброкачественных фасцикуляций**, потенциалы фасцикуляций, встречающиеся при непрогрессирующих клинических синдромах или отсутствии симптомов. Термин вышел из употребления.

Bereitschaftspotential (BP) = **медленно-волновой негативный потенциал**, регистрируемый при электроэнцефалографии, предшествующий произвольному движению. Имеет 2 фазы: BP1 и BP2 или BP и NS' (негативный наклон).

Biphasic action potential = **двухфазный потенциал действия**, потенциал, имеющий одну пересекающую изолинию и, соответственно, 2 фазы.

Biphasic end-plate activity. См. *end-plate activity*

Bipolar needle recording electrode = **биполярный игольчатый регистрирующий электрод**, измеряет разность потенциалов между оголенными кончиками двух изолированных проволочек, закрепленных в канюле стальной иглы. Оголенные концы проволочек располагаются на одном уровне со скосом канюли, которая может быть заземлена.

Bipolar stimulating electrode. См. *Stimulating electrode*.

Bizarre high-frequency discharges = **странные разряды высокой частоты**. См. *Complex repetitive discharges* (используется чаще) – комплексные повторяющиеся разряды.

Bizarre repetitive discharges = **странные повторяющиеся разряды**. См. *Complex repetitive discharges* (используется чаще) – комплексные повторяющиеся разряды.

Bizarre repetitive potentials = **странные повторяющиеся потенциалы**. См. *Complex repetitive discharges* (используется чаще) – комплексные повторяющиеся разряды.

Blink reflex = **мигательный рефлекс**. См. *Blink responses* (используется чаще) – мигательные ответы.

Blink responses = **мигательные ответы**. Суммарные потенциалы действия (ПД) с круговой мышцы глаза в ответ на короткое электрическое или механическое раздражение кожи в области иннервации 1-й (супраорбитальной) и реже 2-й (инфраорбитальной) ветвей тройничного нерва. Выделяют ранний ипсилатеральный суммарный ПД (волна R1 с латентностью около 10 мс) и билатеральный поздний суммарный ПД (волна R2 с латентностью около 30 мс). Обычно только волна R2 связана с видимым сокращением круговой мышцы глаза. Анализируются конфигурация, амплитуда, длительность и латентность двух компонентов мигательных ответов в за-

висимости от места отведения и стимуляции. Волны R1 и R2 относятся соответственно к олигосинаптическим и полисинаптическим рефлексам ствола мозга. Аfferентная дуга состоит из сенсорных волокон тройничного нерва, а эfferентная дуга представлена моторными волокнами лицевого нерва.

Blocking = блокировка (Бл). Термин, используемый в электромиографии одиночного мышечного волокна для описания выпадения одного или более компонентов потенциала при последовательной его генерации. Если одновременно выпадает более одного компонента, это считается Бл. Обычно Бл наблюдается при джиттере от 80 до 100 мкс. Бл является признаком нарушения нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах; также является признаком дегенерации и реиннервации при нейропатиях и миопатиях. Сопутствующая Бл может быть результатом расщепления мышечных волокон или нарушения проведения в аксональных ветвлениях, поддерживающих несколько мышечных волокон.

Brachial plexus = плечевое сплетение. Анатомическое структурное образование, формируемое спинномозговыми корешками C5-T1. Различают надключичную и подключичную части плечевого сплетения. Надключичная часть располагается в боковом треугольнике шеи, а подключичная — в подмышечной ямке. Нервы плечевого сплетения иннервируют кожу верхней конечности, а также ее мышцы.

Bradykinesia = брадикинезия. Общая замедленность движений при поражении экстрапирамидной системы.

Brainstem auditory evoked potentials (BAEP) = акустические стволовые вызванные потенциалы. Субмикроволновые коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, получаемые со скальпа, при большом усреднении (до 1500–2000). В норме состоят из 7 позитивных пиков, обозначаемых латинскими цифрами от I до VII; появляются в течение 10 мс после предъявления раздражения.

BSAPP (brief, small, abundant, polyphasic potentials) — аббревиатура, используемая для описания паттерна насыщенного рекрутирования из коротких, низкоамплитудных, полифазных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), регистрируемого с учетом степени развиваемого произвольного усилия. Термин выходит из употребления в связи с современными возможностями количественной оценки длительности, амплитуды, числа фаз и частоты рекрутирования ПДЕ.

Carpal tunnel syndrome = синдром запястного (карпального) канала. Туннельная компрессионная мононейропатия срединного нерва между тремя костными стенками и поперечной связкой сгибателей.

C reflex = С-рефлекс. Патологический рефлекторный ответ, представляющий электрофизиологический коррелят миоклонуса в ответ на сенсорный раздражитель. Обозначение с указывает на генерацию рефлекса в коре

головного мозга (cortex — кора). В большинстве случаев рефлекс генерируется в коре, но имеются исключения.

Catode = катод. Отрицательный полюс источника тока на стимулирующем электроде.

Center frequency = основная (центральная) частота. Средняя или медианная частота кривой, подвергнутой частотному анализу. Используется в изучении мышечного утомления.

Central electromyography = центральная электромиография. Использование электродиагностических методов для изучения рефлексов и контроля движения структурами спинного и головного мозга.

Central motor conduction = время центрального моторного проведения (ВЦМП). Время, необходимое для проведения потенциала действия в центральной нервной системе от моторной коры до α -мотонейрона спинного мозга или ствола мозга. Рассчитывается как разность латентностей коркового вызванного моторного ответа (кВМО) в ответ на предъявление транскраниального магнитного или электрического стимула и сегментарного вызванного моторного ответа ВМО (сВМО).

Chorea = хорей. Клинический термин для описания беспорядочных, отрывистых, нерегулярных произвольных движений головой или конечностями вследствие поражения базальных ганглиев. Чаще всего встречается при болезни Гентингтона и хорее Сиденгама.

Chronaxie (chronaxy) = хронаксия. Минимальное время действия раздражителя в 2 реобазы, необходимое для того, чтобы вызвать возбуждение.

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) = хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП). Полинейропатия или радикулополинейропатия, характеризующаяся генерализованной демиелинизацией периферических нервов. В большинстве случаев имеется компонент аксональной дегенерации (наблюдается вовлечение аксонального стержня).

Clinical electromyography = клиническая электромиография. Набор нейрофизиологических методов для регистрации и анализа произвольной, спонтанной и вызванной биоэлектрической активности и биопотенциалов периферических нервов и мышц. Относится к категории электродиагностической медицины.

Coaxial needle electrode = коаксиальный игольчатый электрод (синоним *концентрический игольчатый электрод*).

Collision = коллизия. Применительно к исследованию проводимости по периферическому нерву: взаимодействие двух потенциалов, распространяющихся навстречу друг другу по одноименному волокну, которое ведет к прекращению распространения потенциалов за пределы точки их встречи вследствие наличия рефрактерных периодов.

Complex repetitive discharges = комплексные повторные разряды. Вид спонтанной активности, представленной регулярно повторяющимися сериями комплексных полифазных или пилообразных (зубчатых) потенциалов, появляющихся внезапно после перемещения игольчатого электрода или спонтанно. Все потенциалы в серии имеют одинаковую форму, амплитуду и частоту от 5 до 100 Гц. Разряды прекращаются также внезапно, как и появляются. Встречаются как при миопатиях, так и при нейрогенных нарушениях (обычно хронических). Считается, что в основе их генерации лежит эфантическое возбуждение, приводящее к циклическому возбуждению мембраны рядом лежащих мышечных волокон. Предпочтительно относительно терминов: *странные высокочастотные разряды* (bizarre high frequency discharges), *странные повторяющиеся разряды* (bizarre repetitive discharges), *странные повторяющиеся потенциалы* (bizarre high frequency potentials), *псевдомиотонические разряды* (pseudomyotonic discharges) и *синхронизированные фибрилляции* (synchronized fibrillations). См. *эфантическое проведение* и *эфантическая трансмиссия*.

Compound action potential = суммарный потенциал действия. Потенциал или волна, являющаяся результатом суммации потенциалов действия нескольких аксонов или нескольких мышечных волокон.

Compound mixed nerve action potential = суммарный потенциал действия нерва, регистрируемый в ответ на стимуляцию смешанного нерва, когда электрический стимул наносится на сегмент, содержащий как афферентные, так и эфферентные волокна. Измеряются амплитуда, латентность, длительность и число фаз.

Compound motor nerve action potential (compound motor NAP) = суммарный потенциал действия двигательного нерва. Суммарный потенциал действия, регистрируемый с эфферентных волокон двигательного нерва или двигательных ветвей смешанного нерва. Вызывается в ответ на стимуляцию двигательного нерва, двигательной порции смешанного нерва или передних корешков спинного мозга. Измеряются амплитуда, латентность, длительность и число фаз. Не путать с суммарным потенциалом действия мышцы (синоним *M-ответ*).

Compound muscle action potential (CMAP) = суммарный потенциал действия мышцы (синоним *M-волна*). Потенциал, регистрируемый с мышцы, обычно в ответ на прямую или непрямую стимуляцию иннервирующего ее нерва; результат суммации почти синхронно генерируемых потенциалов действия мышечных волокон. Измеряются амплитуда от изолинии до пика, длительность, латентность негативной фазы; обязательны детализация способа стимуляции и регистрации. Рекомендуется использовать общепринятые названия для потенциалов разных видов, например: *M-волна (ответ)*, *F-волна*, *H-волна*

(ответ), *T-волна*, *A-волна*, *R1- и R2-волна* (мигательных ответов).

Compound nerve action potential (compound NAP) = суммарный потенциал действия нерва (суммарный ПДН). Сумма почти синхронно возникающих потенциалов нервных волокон, регистрируемых со ствола нерва при его прямой или непрямой стимуляции. Особенности методики стимуляции и регистрации зависят от типа исследуемых нервных волокон (чувствительные, двигательные или смешанные).

Compound sensory nerve action potential (compound NAP) = суммарный потенциал действия чувствительного (сенсорного) нерва. Суммарный потенциал нерва, получаемый с афферентных волокон при регистрации активности с чувствительного нерва или чувствительной порции смешанного нерва, либо при стимуляции чувствительного нерва, чувствительного корешка или синхронной стимуляции чувствительных рецепторов. Измеряют амплитуду, латентность, длительность и число фаз. Обычно амплитуда измеряется как максимум от пика до пика при наличии позитивного отклонения или от изолинии до пика при наличии негативного отклонения; *латентность* — до начального отклонения от нулевой линии или до негативного пика; *длительность* — интервал между первым отклонением от нулевой линии до окончательного возвращения к ней. Суммарный потенциал действия чувствительного нерва также называют *сенсорным ответом* или *сенсорным потенциалом*.

Concentric needle electrode = концентрический игольчатый электрод. Регистрирующий электрод, используемый в электромиографии. Измеряет разность электрического потенциала между оголенным кончиком изолированной проволоки (из нержавеющей стали, серебра или платины) и оголенной неизолированной стальной канюлей, в которую заключена проволока. Неизолированный конец центральной проволоки (активный электрод) находится на одном уровне со скосом канюли (референтный электрод). Сегодня используются одноразовые электроды.

Conditioning stimulus = кондиционирующий стимул. См. *paired stimuli*.

Conduction block = блок проведения. Невозможность проведения потенциала действия в зоне повреждения нервной системы при сохранности проводимости ниже места блока. Блок проведения документируется уменьшением площади вызванного потенциала больше, чем в норме при сравнении потенциалов в ответ на электрическую стимуляцию в двух разных точках нервного ствола. Анатомические вариации иннервации и технические факторы, влияющие на стимуляцию нерва, должны быть учтены как возможная причина снижения площади потенциала.

Conduction distance = расстояние проведения. Отмеченный участок нерва или мышцы, на котором оп-

ределяется проведение импульса. Обычно измеряется в сантиметрах.

Conduction time = время проведения. См. *conduction velocity*.

Conduction velocity (CV) = скорость проведения (СП).

Скорость распространения потенциала действия вдоль нервного или мышечного волокна. Вид исследуемых нервных волокон должен быть указан (двигательные, чувствительные, вегетативные или смешанные). Для нервного ствола максимальная СП рассчитывается на основе разности латентностей вызванных потенциалов (мышцы или нерва), полученных с двух разных точек в ответ на максимальную или супрамаксимальную электрическую стимуляцию. Величина расстояния между двумя точками (*расстояние проведения*) делится на величину разницы между соответствующими латентностями (*время проведения*). Рассчитанная скорость отражает СП по максимально быстропроводящим волокнам и выражается в м/с. Обычно термин СП используется для характеристики максимальной СП. При помощи специальных методик также может быть определена СП и по другим нервным волокнам. В этом случае определяемая скорость специально обозначается, например *минимальная СП*.

Congenital myasthenia = конгенитальная миастения.

Гетерогенная группа наследственных нарушений нервно-мышечной передачи, проявляющихся патологической мышечной утомляемостью и слабостью. Правильнее говорить о конгенитальных миастенических синдромах (КГМС). Выделяют пресинаптические, синаптические и постсинаптические КГМС.

Contraction = сокращение. Обратимое произвольное или непроизвольное укорочение мышечных волокон, которое может сопровождаться возникновением потенциалов действия в мышце. Не путать с *контрактурой* — термином, характеризующим состояние фиксированного укорочения мышцы.

Contraction fasciculation = фасцикуляции сокращения. Клинический термин для обозначения видимых подергиваний мышц при слабом произвольном или постуральном сокращении, напоминающих фасцикуляции, наблюдаемые в покое. Чаще всего встречаются в случаях нервно-мышечной патологии, при которой территория двигательных единиц увеличивается, а ткань, покрывающая мышцу, истончена. Возможно их появление и у здоровых лиц.

Contracture = контрактура. 1) Фиксированное укорочение мышцы в результате фиброза соединительной ткани, рубцовых изменений в мышцах, сухожилиях и коже, а также нарушения саркомеров в мышце. Ограничение подвижности в суставе может быть связано как с мышечной контрактурой, так и с соединительно-тканым фиброзом самого сустава. Не путать с *сокращением (контракцией)* мышцы — быстрым обратимым безболезненным укорочением

мышцы; 2) продолжительное, болезненное, биоэлектрически нерегистрируемое («биоэлектрическое молчание») временное укорочение мышцы при некоторых миопатиях (например, при дефиците фосфоорилазы).

Coupled discharge = спаренный разряд. См. *satellite potential* (более предпочтительный термин).

CPS (или c/s) — аббревиатура для обозначения числа циклов в секунду. Более предпочтительно: *герц (Гц)*.

Cramp discharge = судорожный разряд, или **крампи-разряд**. Непроизвольные повторяющиеся разряды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) высокой частоты (до 150 Гц), охватывающие большие мышечные объемы, обычно сопровождающиеся болезненными судорожными мышечными сокращениями. Число ПДЕ, составляющих судорожный разряд и частота их активации возрастают с усилением судороги и снижаются по мере ее разрешения. См. *muscle cramp*.

Crossed leg palsy = перекрестный паралич ног. Синоним *перонеальной нейропатии* в области колена, развивающейся при сдавлении нерва в области головки малоберцовой кости (обычно при сидении нога на ногу).

Crosstalk (cross talk) = наложение. В биологии: подразумевается событие, при котором пути (один или несколько) передачи сигналов либо их компонентов влияют друг на друга; **crosstalk disturbance** — перекрестные помехи; **crosstalk filtering** — фильтрация перекрестных помех.

Cubital tunnel syndrome = туннельный синдром кубитального канала. Мононейропатия локтевого нерва в области локтя компрессионно-ишемической природы; топически чаще всего в области прохождения нерва через апоневроз двух головок *m. Flexor carpi ulnaris*, 1,5–3,5 см дистальнее медиального надмыщелка локтя.

Cutaneous reflex = кожный рефлекс. Рефлекс в ответ на стимуляцию кожи; имеет несколько фаз развития, в случае фонового сокращения мышц фазы рефлекса могут как подавляться, так и облегчаться.

CV = СП (аббревиатура) — скорость проведения.

Cycles per second = число циклов в секунду (c/s, CPS). Единица частоты, синоним *герц (Гц)*.

Decomposition EMG = декомпозиционная ЭМГ. Компьютерный метод выделения отдельных потенциалов двигательных единиц из интерференционной кривой.

Decrementing response = снижающийся (уменьшающийся) ответ. Прогрессивное снижение (уменьшение) амплитуды последовательно регистрируемых вызванных потенциалов в ответ на серию раздражающих стимулов. Обязательно указывается частота, число и интенсивность каждого из стимулов по отношению к максимальному.

Delay = **задержка**. 1) Задержка времени между началом горизонтальной развертки осциллоскопа и началом раздражающего стимула; 2) синоним, употребляемый для обозначения цифрового устройства, предназначенного для задержки цифровых сигналов на определенный промежуток времени (фиксируемый или изменяемый). См. *Delay line*.

Delay line = **линия задержки**. Устройство, предназначенное для накопления сигналов (или событий), предшествующих запускающему сигналу (триггеру). Способ отображения биоэлектрического сигнала в синхронизированной точке бегущей развертки кривой.

Demyelination = **демиелинизация**. Патологический процесс с избирательным повреждением миелиновой оболочки центральных аксонов или аксонов периферических нервов, приводящий к снижению скорости проведения или блоку проведения, или к тому и другому.

Denervation potentials = **потенциалы денервации**. Синоним *потенциалов фибрилляций*. Термин практически вышел из употребления, после того как было показано, что потенциалы фибрилляций могут появляться и при отсутствии денервации. См. *fibrillation potentials*

Depolarization = **деполяризация**. Если речь идет о биологических объектах — уменьшение разности потенциалов между цитоплазмой клетки в состоянии физиологического покоя и внеклеточной жидкостью, т. е. понижение потенциала покоя. Пассивная деполяризация возникает при прохождении через мембрану слабого электрического тока выходящего направления (анод внутри, катод снаружи), не вызывающего изменений ионной проницаемости мембраны. Деполяризация возбудимых мембран приводит к генерации потенциала действия.

Depolarization block = **деполяризационный блок**. Отсутствие возбудимости клеточной мембраны на предъявляемый электрический стимул вследствие ее предшествующей деполяризации.

Depth electrodes = **погружные электроды**. Нейрофизиологические регистрирующие электроды, погружаемые в ткань; чаще всего используются при стереотаксических операциях.

Dermatomeal somatosensory evoked potentials (DSEP) = **дерматомные соматосенсорные вызванные потенциалы**. Скальповые потенциалы, регистрируемые в ответ на повторную стимуляцию выбранного дерматома. Отличаются от соматосенсорных вызванных потенциалов, регистрируемых в ответ на стимуляцию сенсорного нерва.

Discharge = **разряд**. Активность одного или более возбудимых элементов (нейронов аксонов или мышечных волокон); общепринято понятие «разряд» относить только к потенциалам, возникающим по принципу «все или ничего». Синоним *потенциал действия*.

Discharge frequency = **частота разряда**. Частота, с которой повторяется один и тот же потенциал.

В случае появления группового разряда при описании частоты необходимо указать, о чем идет речь: о частоте появления пачек разрядов или частоте отдельных компонентов в пачке.

Discrete activity = **дискретная активность**. Регистрируется в случае снижения максимального произвольного усилия мышцы до уровня, при котором на электромиограмме идентифицируются отдельные потенциалы двигательных единиц. Обязательно описывается их частота.

Distal latency = **дистальная латентность**. Время между моментом предъявления стимула на самой дистальной точке нерва и началом ответа. См. *motor latency* и *sensory latency*.

Double discharge = **двойной разряд**. Два последовательных потенциала двигательных единиц одинаковой формы и почти одинаковой амплитуды, появляющихся спарено с фиксированным интервалом в 2–20 мс. См. также *multiple discharge*, *triple discharge*.

Doublet = **дублет**. То же, что *двойной разряд* (предпочтительнее).

DSEP — аббревиатура для обозначения вызванных сегментарных соматосенсорных потенциалов.

Duration = **длительность**. Время, в течение которого может существовать или происходить наблюдаемое событие: 1) интервал от начала первого отклонения потенциала действия или анализируемой волны до окончательного возврата к нулевой линии (изолинии), если дополнительные условия не оговорены. При определении длительности части потенциала должны быть указаны точки, между которыми проводится измерение. Например, длительность *M-волны* может измеряться от начала отклонения первой негативной фазы потенциала до ее возврата к нулевой линии; 2) длительность одиночного электрического стимула (или напряжения), измеряется временем его приложения тока или напряжения; 3) длительность повторяющихся стимулов или потенциалов действия, измеряется временем от начала до окончания серии.

Dynamic EMG = **динамическая ЭМГ**. Электромиограмма, регистрируемая в процессе движения, например при ходьбе или беге. Обычно используется многоканальное накожное отведение, чаще всего в ортопедии.

Dyskinesia = **дискинезия**. Общее название расстройств координированных двигательных актов, заключающихся в нарушении временной и пространственной координации движений и неадекватной интенсивности движения. Чаще употребляется с указанием вида или типа дискинезии: хорейная, дистоническая, поздняя, лекарственная и т. п.

Dystonia = **дистония**. Неврологическое заболевание, проявляющееся расстройством движения, при котором устойчивое сокращение мышц вызывает скручивание, повторяющиеся движения или ненормальные позы.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **не менее 10 ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

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

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



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

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



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

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

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентз": 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: январь 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.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: февраль 2013.