

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Ботулинический токсин

**Электромиография в диагностике
радикулопатий**

Хроническая алкогольная миопатия

**Поясно-конечностные мышечные
дистрофии 2A и 2I типов**

Нейролипоматоз (болезнь Деркума)

**Англо-русский словарь
нейрофизиологических терминов**

NEUR
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 Keurpoint 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

БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ



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

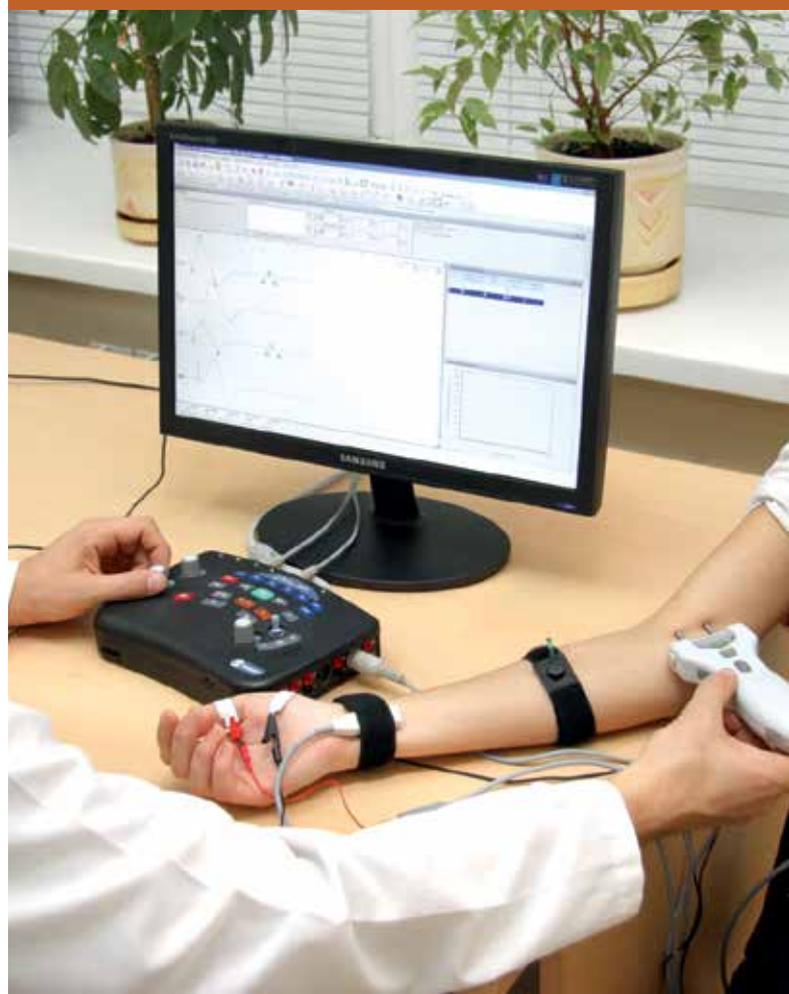
*Симптомы могут появиться в любом возрасте –
от младенческого до зрелого. Раннее начало
заболевания связано с более агрессивным течением,
приводящим к летальному исходу*

5-канальный электронейромиограф «Скайбокс»

- **Выполнение практически всех известных методик исследования ЭМГ и ВП мозга**
Список тестов, которые можно проводить с помощью «Скайбокса», соответствует мировым стандартам исследования ЭМГ и ВП
- **Регистрация ВП мозга**
«Скайбокс» имеет встроенные стимуляторы для регистрации ВП всех модальностей, а уникальное программное обеспечение делает этот процесс быстрым и комфортным
- **Быстрое проведение ЭМГ**
С появлением «Скайбокса» регистрация ЭМГ и ВП превратилась в невероятно простой и быстрый процесс. Функциональная клавиатура, блок pedalного управления и специально разработанная программа «Нейро-МВП.NET» позволяют делать ЭМГ так быстро, как это не было возможно никогда
- **Компактный**
В одном блоке «Скайбокс» объединяет:
 - пятиканальный усилитель
 - два независимых токовых стимулятора с четырьмя выходами
 - аудиостимулятор
 - видеостимулятор
 - паттерн-стимулятор
 - клавиатуруВсе это помещено в корпус размером с книгу (212×180×57 мм) и весом не более 1 кг!



**«Скайбокс» — профессионально
и просто в использовании!**



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. Спири (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухорук (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. Супоневой
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. № 2. 1—66

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2013

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Городская
Типография»

Тираж 7500 экз.

2'13

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков</i> Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра	6
<i>П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Е.А. Трубецкая</i> Пациент с болью в спине: возможности терапии	20
<i>А.А. Рогожин, Ф.И. Девликамова</i> Электромиография в диагностике радикулопатий	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ю.В. Казанцева, О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман, Н.С. Щеглова, Е.А. Лысенко</i> Вопросы диагностики и патогенеза хронической алкогольной миопатии.	35
<i>И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, О.П. Рыжкова, В.Н. Евдокименков</i> Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов	39

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>Н.А. Шнайдер, И.А. Киселев, Д.В. Дмитренко</i> Клинический случай поздней диагностики нейролипоматоза (болезни Деркума).	45
--	----

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Отчет о конференции «Внутривенная иммунотерапия в неврологии и ревматологии: теоретические аспекты, отечественный опыт применения»	53
О проведении «круглого стола» регионального отделения Общества специалистов по нервно-мышечным болезням в Республике Татарстан	55

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов. Часть II: E-L	57
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	66
---	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>A.R. Artemenko, A.L. Kurenkov</i> Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow	6
<i>P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov, E.A. Trubetskaya</i> A patient with back pain: therapy possibilities	20
<i>A.A. Rogozhin, F.I. Devlikamova</i> Electromyography in the diagnosis of radiculopathies	28

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>Yu.V. Kazantseva, O.E. Zinovyeva, B.S. Shenkman, N.S. Shcheglova, E.A. Lysenko</i> The diagnosis and pathogenesis of chronic alcoholic myopathy	35
<i>I.V. Sharkova, E.L. Dadali, O.P. Ryzhkova, V.N. Evdokimenkov</i> Comparative analysis of features phenotype limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2I types	39

CLINICAL DISCUSSION

<i>N.A. Shnyder, I.A. Kiselev, D.V. Dmitrenko</i> Clinical case of the late diagnosis of neurolipomatosis (Dercum's disease)	45
---	----

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Report of the Conference on Intravenous Immunotherapy in Neurology and Rheumatology: Theoretical Aspects, Russian Experience of Use	53
Roundtable of the Regional Branch of the Society of Neuromuscular Diseases Specialists in the Republic of Tatarstan	55
English-Russian glossary of the most common neurophysiology terms. Part II: E-L	57

INFORMATION FOR THE AUTHORS	66
--	----

Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра

А.Р. Артеменко¹, А.Л. Куренков²

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;

² ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Контакты: Ада Равильевна Артеменко aartemenko@gmail.com

Ботулинический токсин (БТ) — бактериальный нейротоксин, представленный 7 серотипами, тормозящий высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний. Серотипы БТ антигенно разнородны и действуют, используя разные, но взаимосвязанные механизмы и не являются взаимозаменяемыми. Механизм действия БТ связан с нарушением нейроэксцитоза, происходящим в несколько этапов: от связывания БТ на мембране на терминалях аксона со специфическим рецептором до протеолитического ферментного расщепления SNARE-субстрата. Считается, что действие БТ ограничено периферической нервной системой, но в последние годы показано, что БТ, особенно в высоких дозах, влияет на состояние отдельных структур головного мозга. Кроме того, модулируя периферическую афферентацию, БТ может влиять на возбудимость центральных нейрональных структур как на спинальном, так и на корковом уровнях.

В клинической практике и эстетической медицине используется БТ только серотипов А и В. Наибольшее распространение в качестве терапевтического средства получил БТ типа А — для лечения более 100 патологических состояний, проявляющихся мышечной гиперактивностью, гиперфункцией экзокринных желез и хронической болью. Действие препаратов БТ проявляется через 2–5 дней после инъекции, длится 3 мес или дольше и постепенно прекращается в результате фармакокинетических и внутриклеточных репаративных процессов.

Достижения и возможности биотехнологии сегодня позволяют целенаправленно модифицировать белковую молекулярную структуру БТ, что расширяет сферу применения и повышает эффективность терапии с использованием нейротоксинов. Рекомбинантные технологии обеспечивают сочетание основных терапевтических свойств каждого из используемых серотипов БТ и расширяют показания для применения химерных рекомбинантных токсинов.

Ключевые слова: ботулинический токсин, нейротоксин, серотипы ботулинического токсина, нарушение нервно-мышечной передачи, ацетилхолин, SNAP-25, синтаксин, синаптобревин, центральная нервная система, фокальные дистонии, спастичность, хроническая боль, гипергидроз, мимические морщины, рекомбинантные химеры ботулинического токсина

Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow

A.R. Artemenko¹, A.L. Kurenkov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

² Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Botulinum toxin (BoNT) is a bacterial neurotoxin presented with seven serotypes that inhibit neurotransmitter release from nerve endings. The serotypes of BoNT are antigenically dissimilar, act via different, but interconnected mechanisms, and are not interchangeable. The activity of BoNT is associated with impaired neuroexocytosis occurring in several steps: from the binding of BoNT to its specific receptor on the axon terminal membrane to the proteolytic enzymatic cleavage of SNARE substrate. The effect of BoNT is considered to be restricted to the peripheral nervous system, but when given in particularly high doses, it has been recently shown to affect individual brain structures. In addition, by modulating peripheral afferentation, BoNT may influence the excitability of central neuronal structures at both spinal and cortical levels.

Only BoNT serotypes A and B are used in clinical practice and aesthetic medicine. The type A has gained the widest acceptance as a therapeutic agent for more than 100 abnormalities manifesting themselves as muscular hyperactivity, hyperfunction of endocrine gland, and chronic pain. The effect of BoNT preparations shows itself 2–5 days after injection, lasts 3 months or more, and gradually decreases with as a result of pharmacokinetic and intracellular reparative processes.

Biotechnology advances and potentialities allow purposefully modification of the protein molecular structure of BoNT, which expands the use and efficiency of performed therapy with neurotoxins. Recombinant technologies provide a combination of major therapeutic properties of each used BoNT serotype and expand indications for recombinant chimeric toxins.

Key words: botulinum toxin, neurotoxin, botulinum toxin serotypes, impaired neuromuscular transmission, acetylcholine, SNAP-25, syntaxin, synaptobrevin, central nervous system, focal dystonias, spasticity, chronic pain, hyperhidrosis, mimic wrinkles, recombinant chimeras of botulinum toxin

Токсины – биологически активные вещества природного (микробного, растительного или животного) происхождения, поражающие чужеродную эукариотическую* клетку и не действующие на клетки прокариот**, или синтетические (искусственно созданные человеком) вещества, которые поражают клетки хозяина в исключительно низких концентрациях.

Токсины при многих инфекционных болезнях определяют основные симптомы (например, при ботулизме, дифтерии, коклюше, холере, сибирской язве, столбняке, гемолитико-уремическом синдроме и др.). Однако сегодня накоплены данные, свидетельствующие о возможности выполнения бактериальными токсинами и других функций, таких как защита хозяина от хищников в почвенных/водных сообществах (токсины сине-зеленых водорослей защищают от поедания беспозвоночными животными и рыбами), использование токсинов как антагонистов в микробных сообществах (холерный токсин ингибирует действие ряда бактерий), участие токсинов в авторегуляторных процессах в бактериальных популяциях (энтеротоксин *C. perfringens*) и др. [1].

В зависимости от вида поражаемой ткани токсины делят на несколько групп: энтеротоксины, поражающие клетки тканей желудочно-кишечного тракта; лейкотоксины, поражающие клетки иммунной системы; пневмотоксины, поражающие клетки легочной ткани; кардиотоксины, поражающие клетки сердечной мышцы; нейротоксины, поражающие клетки нервной системы [2]. Нейротоксины представляют собой природные соединения, которые производятся в процессе жизнедеятельности различных организмов, таких как бактерии, грибы, пауки, морские животные, человек, или синтетические.

Среди всех видов токсинов выделяются 2 особых супертоксина – ботулинический и столбнячный, которые считаются последней ступенью в природной эволюции токсинов и представляют собой крупномолекулярные токсины, состоящие из тяжелых и легких цепей, объединенных ковалентными связями. Эти токсины имеют максимально возможную для белков молекулярную массу и токсичность, которая достигнута за счет предельного увеличения размера и сложности молекулы (рис. 1) [3].

Ботулинический нейротоксин

Ботулинический токсин (БТ) представляет собой уникальное природное соединение.

Во-первых, в результате воздействия БТ развивается особая инфекционная болезнь, вызванная не живым возбудителем, а продуктом его жизнедеятельности, накопленном вне организма в различных субстратах (например, БТ в продуктах питания). Именно

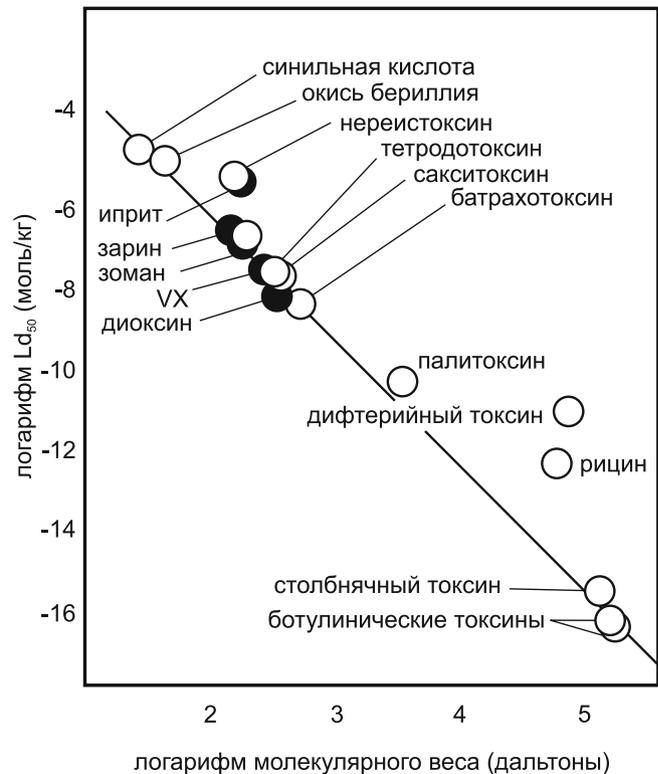


Рис. 1. График токсиды. Максимальная токсичность супертоксинов достигается за счет предельного увеличения размеров и сложности их молекул [3]



Рис. 2. Фотография микропрепарата *Clostridium botulinum*, окраска генцианвиолетом [5]

поэтому БТ издавна ассоциируется с пищевым отравлением, известным как ботулизм, с типичными проявлениями в виде вялых параличей мышц. В патогенезе этого состояния нет инфекционного процесса, а присутствует лишь его составная часть – процесс интоксикации, тяжесть которого определяется подвидом/серотипом БТ и количеством токсина [4].

Во-вторых, БТ – единственный, но исключительный по силе фактор патогенности возбудителя ботулизма *Clostridium botulinum*, анаэробной грамположительной бактерии [5] (рис. 2).

* Эукариоты (лат. eukaryota, от греч. εὖ «хорошо» и κάρυον «ядро»), или ядерные, – домен (надцарство) живых организмов, клетки которых содержат ядра. Все организмы, кроме бактерий и архей, являются ядерными (вирусы и вириды также не относятся эукариотам, но не все биологи считают их живыми организмами).

** Прокариоты (лат. prokaryota, от др.-греч. πρῶ «перед» и κάρυον «ядро»), или доядерные/предядерные, – одноклеточные живые организмы, не обладающие (в отличие от эукариот) оформленным клеточным ядром.

Таблица 1. Препараты ботулинических нейротоксинов, одобренные FDA для клинического применения в США

БТ	Препарат	Одобренные FDA показания
OnabotulinumtoxinA Первоначальное одобрение FDA: 1989	Botox®	Лечение страбизма у пациентов в возрасте ≥ 12 лет* Лечение блефароспазма, ассоциированного с дистонией у пациентов в возрасте ≥ 12 лет*
		Лечение цервикальной дистонии у взрослых пациентов, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее Лечение тяжелого первичного аксиллярного гипергидроза (избыточной потливости), не поддающегося лечению местными средствами у взрослых пациентов Лечение спастичности руки у взрослых пациентов Профилактическое лечение головных болей у взрослых пациентов с хронической мигренью (≥ 15 дней в месяц присутствует головная боль, длящаяся ≥ 4 ч в день) Лечение гиперактивного мочевого пузыря с симптомами ургентного недержания мочи, ургентностью и учащенным мочеиспусканием у взрослых, имеющих неадекватный ответ или непереносимость антихолинергических препаратов Лечение недержания мочи вследствие гиперактивности детрузора, ассоциированного с неврологической патологией (такой, как повреждение спинного мозга, рассеянный склероз) у взрослых, имеющих неадекватный ответ или непереносимость антихолинергических препаратов
OnabotulinumtoxinA Первоначальное одобрение FDA: 2002	Botox® Cosmetic	Временное улучшение при появлении умеренных или выраженных морщин в области <i>glabella</i> у взрослых пациентов в возрасте ≤ 65 лет*
AbobotulinumtoxinA Первоначальное одобрение FDA: 2009	Dysport®	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее у пациентов как получавших, так и не получавших ранее лечение БТ* Временное улучшение внешних проявлений умеренных или выраженных морщин в области <i>glabella</i> у взрослых пациентов в возрасте < 65 лет*
IncobotulinumtoxinA Первоначальное одобрение FDA: 2010	Xeomin®	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее у пациентов как получавших, так и не получавших ранее лечение БТ* Блефароспазм у взрослых, ранее получавших лечение onabotulinumtoxinA* Временное улучшение внешних проявлений умеренных или выраженных глабеллярных морщин или морщин «хмурого взгляда» между бровями у взрослых пациентов
RimabotulinumtoxinB Первоначальное одобрение FDA: 2010	Myobloc®	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее*

* Первоначальное одобрение FDA.

В-третьих, требуется ничтожное количество БТ для развития тяжелого отравления, поскольку он действует как ферментный яд [6]. Так, относительная токсичность для человека при попадании через дыхательные пути ЛД₅₀ = 0,00002 мг · мин/л, при попадании в организм с пищей ЛД₅₀ = 0,0000057 мг/кг. Таким образом, БТ – наиболее токсичное из всех известных на сегодняшний день веществ природного и синтетического происхождения [7].

В-четвертых, несмотря на тысячелетнюю историю борьбы человечества с БТ, до сих пор не найдено эффективного средства борьбы с ним. В мире ежегодно регистрируется около 1000 случаев ботулизма – отравления людей БТ. Но при всех возможностях современной медицины неблагоприятный прогноз при тяжелых формах заболевания может достигать 50–80 % [8].

В-пятых, БТ – высокоустойчивое к повреждающим воздействиям соединение, приспособленное к самосохранению. Так, при обычных условиях во внешней среде он сохраняет свои свойства до 1 года, выдерживая морозы и жару, а в консервированных

продуктах – в течение нескольких лет. БТ устойчив в кислой и нейтральной среде, не инактивируются пищеварительными ферментами в желудке и кишечнике при попадании с пищей, а токсические свойства БТ типа Е под влиянием трипсина в желудке могут усиливаться в сотни раз. БТ выдерживает высокие концентрации поваренной соли (до 18 %), не разрушается в продуктах, содержащих различные специи. Разрушить БТ могут щелочи, кипячение в течение получаса или воздействие калия перманганата, хлора или йода в течение 15–20 мин, формалина – в течение нескольких минут [6].

Выделено 7 серотипов БТ (А, В, С, D, E, F, G), которые продуцируются анаэробной грамположительной бактерией *Clostridium botulinum* и другими видами клостридий. Все серотипы БТ являются металлопротеиназами, которые блокируют освобождение ацетилхолина (АХ) из нервных терминалей, однако их внутриклеточные субстраты, внутриклеточные мишени воздействия и их эффективность существенно разли-

чаются. Серотип А (БТ-А) – наиболее широко изученный и наиболее широко применяемый в клинической практике.

Сегодня ботулинический нейротоксин в качестве лекарственного средства широко используется в клинической практике для лечения неврологических и других расстройств, а также с целью эстетической коррекции. В основном БТ применяется по показаниям, связанным с механизмом действия, который был открыт первым, более 60 лет назад, – хемоденервацией в результате блокирования холинергической передачи в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах. Парентеральное применение БТ с лечебной целью приводит к релаксации мышц или уменьшению секреции желез в зоне инъекций; клини-

ческие эффекты проявляются в течение 2–5 дней и сохраняются в течение многих месяцев.

Только 2 серотипа БТ – А и В – были одобрены для клинического применения в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Только 4 продукта на основе данных серотипов БТ утверждены FDA (табл. 1): onabotulinumtoxinA (Botox®, Botox® Cosmetic), abobotulinumtoxinA (Dysport®), incobotulinumtoxinA (Xeomin®) и rimabotulinumtoxinB (Myobloc®). В дополнение к официально зарегистрированным показаниям, перечисленным в табл. 1, в клинических исследованиях показана эффективность препаратов БТ при лечении урологических, скелетно-мышечных, дерматологических и секреторных расстройств, а также бо-

Таблица 2. Препараты ботулинического нейротоксина типа А, одобренные МЗ РФ для клинического применения в России

Препарат	Дата одобрения	Показания
Ботокс®	1994	Блефароспазм
	1994	Гемифациальный спазм
	1994	Цервикальная дистония (спастическая кривошея)
	1994	Страбизм (косоглазие)
	1999	Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с церебральным параличом , находящихся на амбулаторном лечении
Диспорт®	2006	Коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых
	2009	Фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт
	2013	Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости
	2013	Недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевого пузыря), в результате хронического субцervикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза
Лантокс®	1999	Блефароспазм
	1999	Цервикальная дистония
	1999	Гемифациальный спазм
	2000	Динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-летнего возраста
	2001	Спастичность руки после инсульта
Ксеомин®	2004	Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица у взрослых
	2010	Гипергидроз подмышечной области
	2008	Локальные мышечные спазмы
		Блефароспазм
		Цервикальная дистония
2008	Спастичность мышц верхней конечности	
	Спастичность мышц нижней конечности	
2008	Гемифациальный спазм	
	Гиперактивный мочевого пузыря	
	Детрузорно-сфинктерная диссинергия	
	Гиперфункциональные мимические морщины	
	Косоглазие	
2008	Гипергидроз локальный	
	Болевые синдромы	
	Миофасциальные болевые синдромы	
2008	Хронические головные боли	
	2008	Блефароспазм
		Идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы
2010	Спастичность руки после инсульта	
	Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица у взрослых	

левых расстройств, в том числе хронической мигрени. Исследования в этих и других областях продолжаются.

В России официально зарегистрированы и применяются в клинической практике 4 продукта на основе одного серотипа БТ – БТ-А: ботокс, диспорт, лантокс, ксеомин. В табл. 2 перечислены официально зарегистрированные в РФ показания для каждого препарата.

Структура молекулы ботулинических нейротоксинов

Серотипы БТ являются антигенно разнородными, используют разные, но взаимосвязанные механизмы действия и не могут быть взаимозаменяемыми. Все 7 серотипов БТ продуцируются бактериальной клеткой в виде неактивной одиночной белковой цепочки – неактивного предшественника, для перевода которого в активное состояние требуется стадия активации. Активация осуществляется при участии протеолитических ферментов, которые в условиях мягкого (ограниченного) протеолиза фрагментируют полипептидную цепь с образованием двух пептидов (субъединиц А и В), выполняющих при взаимодействии токсина с клеткой-мишенью различные функции. Таким образом, фрагментирование, сопровождающееся активацией, приводит к возникновению бифункциональной (или бинарной) молекулярной структуры.

Протеолитическая активация БТ приводит к образованию структуры, состоящей из тяжелой (100 кД) и легкой (50 кД) цепей, соединенных одним дисульфидным мостиком и нековалентными связями [9, 10]. Тяжелая и легкая цепи в целом содержат 3 функциональных фрагмента. Тяжелая цепь содержит домены, предназначенные для связывания со специфическими ганглиозидами и протеиновыми рецепторами пресинаптических терминалей нервов (С-фрагмент) и транслокации (N-фрагмент).

В 1998 г. группа ученых под руководством R.C. Stevens расшифровала кристаллическую структуру нейротоксина (рис. 3), в целом состоящего из 1285 аминокислот (см. рис. 3а) [11].

Примерно 10 лет спустя была опубликована уточненная кристаллическая структура связывающего домена БТ-А в комплексе с его липидным рецептором (см. рис. 3б) [12].

Влияния БТ на нервно-мышечную передачу

Потенциал действия приводит к деполяризации терминали мотонейрона, стимулирует высвобождение АХ (посредством экзоцитоза) из синаптических везикул в синаптическую щель нервно-мышечного синапса. Когда АХ достигает постсинаптической мембраны мышцы и связывается с никотиновыми холинергическими рецепторами, происходит открытие трансмембранного канала, приток ионов натрия (Na^+) в мышечное волокно и выход ионов калия (K^+). Это начальное понижение мембранного потенциала мышечного волокна генерирует потенциал концевой пластинки, который создает потенциал действия в мышце, вызывая ее сокращение. Никотиновые рецепторы находятся в различных тканях, включая вегетативную нервную систему, нервно-мышечное соединение, мозг у позвоночных. Никотиновые эффекты являются возбуждающими, с быстрым началом и короткой длительностью.

Нейроэксцитоз представляет собой многоступенчатый процесс, который приводит к слиянию синаптических везикул с плазматической клеточной мембраной и происходит при обязательном участии группы белков, называемых SNARE (от *англ.* soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] attachment protein receptor) [9] (рис. 4). В нейроэксцитоз вовлекаются 3 основных SNARE-белка: синаптобревин I/II, также известный как везикулоассоциированный мембранный белок (vesicle-associated membrane protein /VAMP), синтаксин 1A/B и синаптосомальный белок 25 (SNAP-25) [9]. После поступления ионов кальция (Ca^{2+}) в нервную терминаль через активированные деполяризацией Ca^{2+} каналы, эти 3 SNARE-белка формируют высокостабильный SNARE-комплекс, который необходим для слияния мембран синаптических везикул с внутренней поверхностью плазматической мембраны. Слияние мембран дает возможность освободиться АХ из синаптических везикул [9, 13] (см. рис. 4а).

Таким образом, нейроэксцитоз, служащий для выделения в синапс нейромедиаторов из накопившихся в клетке транспортных везикул, запускается по определенному сигналу, опосредованному быстрым повышением концентрации ионов кальция в цитозоли клетки. Поэтому данный тип экзоцитоза называется кальцийзависимым экзоцитозом, а SNARE считается специальным кальцийзависимым белковым комплексом.

Механизм, участвующий в связывании БТ с мембраной нервной клетки, включает модель двойного рецептора, в которой корецептор включает ганглиозид и белковый компонент [14]. Связывание БТ с периферическим нервно-мышечным соединением включает

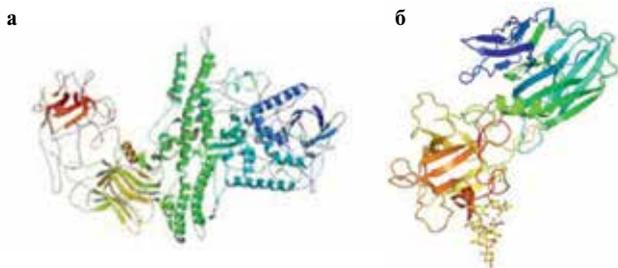


Рис. 3. Кристаллическая структура БТ-А: а – рентгеновская структура всей молекулы нейротоксина БТ-А по резолюции 3.3А группы R.C. Stevens Калифорнийского университета [11]; б – кристаллическая структура связывающего домена БТ-А в комплексе с полисахаридным фрагментом ганглиозида GT1b. Связывающий домен БТ-А изображен в виде ленты, раскрашенной в цвета радуги, от синего (N-фрагмент) до красного (С-фрагмент). GT1b полисахарид представлен в виде желтых палочек [12]

жесткие связи между БТ и комплексными полисиалоганглиозидами, которыми, как известно, богаты нейроны [10].

Уникальность БТ состоит в том, что для каждого серотипа существует свой специфический рецептор, расположенный на мембране нервной терминали. Дисиалоганглиозиды (GD1b) и трисиалоганглиозиды (GT1b) обладают аффинитетом (сродством) к структуре связывающего домена в пределах нанометра и устанавливают начальную фиксацию на нейрональной мембране. Серотипы БТ-А, -В, -С и -F связывают GT1b (см. рис. 3б), GD1b и GD1a, серотип Е связывает GT1b и GD1a, серотип D – фосфатидилэтаноламин, а серотип G распознает все ганглиозиды [10]. Таким образом, каждый человек потенциально восприимчив к БТ вследствие филогенетически обусловленного наличия специфических рецепторов, входящих в структуру рецепторных «полей» поверхностей терминалей периферических нервов.

Использование методов точечного мутагенеза для модификации структуры бактериальных токсинов выявило удивительно точную «пригнанность» их структур к выполняемой ими функции. Оказалось, что токсины построены настолько точно, что даже замена одной аминокислоты может привести к катастрофическим изменениям функции. Так, одиночные замены в субъединицах токсина снижают его ферментативную активность и токсичность в 1000 раз, множественные – в 10^6 раз. Одновременно резко снижается его иммуногенность, нарушается пространственная структура и способность взаимодействовать с субстратом [15]. Поэтому чрезвычайно важны технология производства и контроль качества каждой серии лекарственного препарата на основе биологического продукта, содержащего ботулинический нейротоксин.

БТ «входит» в клетку через рецептор на ее поверхности, для чего использует тяжелую цепь (см. рис. 4б) [13]. При попадании БТ в ткани-мишени тяжелая цепь БТ селективно связывается с люминальным доменом белков везикул, которые становятся незащищенными (открытыми, видимыми на поверхности пресинаптических холинергических нервных терминалей). БТ-А связывается с синаптическим везикулярным протеином 2 (SV2) [16], БТ-В – с синаптотагмином [17]. Из серотипов БТ, проявляющих наибольшую долю сходства последовательностей одного и того же белкового рецептора, серотипы А, Е и F связывают SV2, серотипы В и G – Syt I и II [10]. P. Stenmark и соавт. недавно описали связывание на поверхности клетки БТ-G со своим рецептором [18]. Белковый рецептор (или рецепторы) для БТ-С и БТ-D пока остаются неизвестными [10].

После связывания БТ со своим рецептором весь нейротоксин интернализуется в нервную терминаль через эндоцитоз синаптической везикулы. P. Zhang

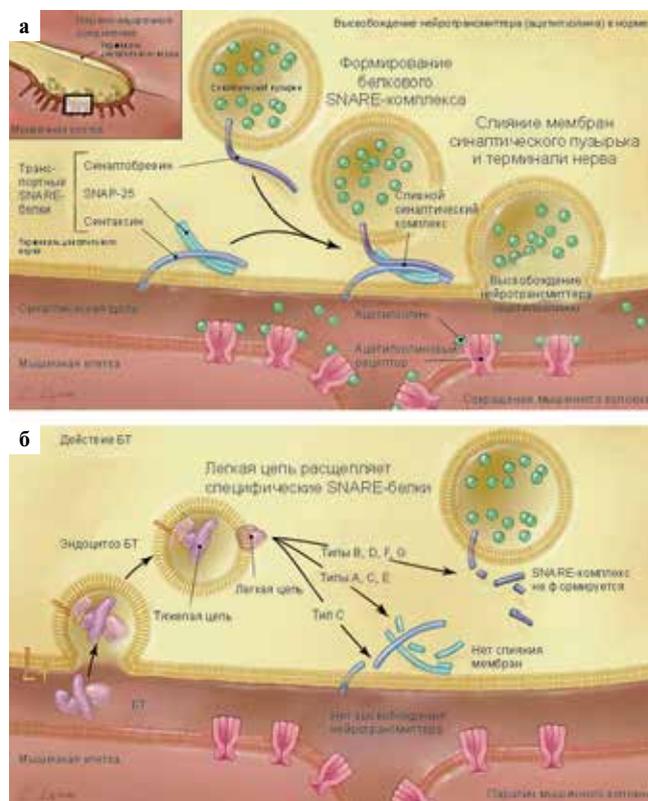


Рис. 4. Нервно-мышечная передача в норме (а) и нарушенная под действием БТ (б) [по 13]

и соавт. представили некоторые доказательства того, что тяжелая цепь БТ-А после интернализации в нейроны остается локализованной в эндосомах [19]. В этом исследовании авторы использовали 2 различные флуоресцентные метки для тяжелой цепи и присоединенного декстрана и выявили при микроскопии, что отмечалась лишь цитозольная транслокация груза, но не тяжелой цепи.

Оказавшись внутри клетки, легкая цепь отделяется от тяжелой цепи (диссоциация). Далее легкая цепь с высокой специфичностью связывается со SNARE-субстратом и протеолитически расщепляет его, полностью нарушая его функции (как связывание SNARE-белков с партнерами, так и обеспечение слияния мембран) (см. рис. 4б и 5) [13, 20]. Соответственно, блокируется нейроэзоцитоз АХ из синаптических везикул [21]. Расщепление SNARE делает невозможным слияние везикул и, соответственно, синаптическую трансмиссию, что приводит к тяжелым параличам при ботулизме [10]. В случае же применения БТ как лекарственного средства развиваются дозозависимые временные эффекты, преимущественно ограниченные областью введения, в виде миорелаксации, снижения секреторной активности экзокринных желез, антиноцицептивные влияния. Кроме того, в регуляции активности БТ может играть роль свойственная нейронам динамика концентрации Ca^{2+} , так же как наличие и активность

рецепторов на поверхности клетки, и внутриклеточные субстраты [22].

Белки-мишени различаются в зависимости от серотипа БТ (табл. 3, см. рис. 5). Zn^{2+} -зависимая эндопротеазная активность легкой цепи БТ-А вызывает необратимую блокаду экзоцитоза АХ путем специфического расщепления SNAP-25, в то время как БТ серотипов В, D, F и G расщепляют VAMP [10]. Серотип С является уникальным среди БТ, поскольку расщепляет и SNAP-25, и синтаксин [9].

Предполагаемая трехмерная структура БТ также варьирует среди серотипов, что может объяснять различие в их долговременных эффектах [23].

Эффекты БТ начинают проявляться через 2–5 дней после инъекции, могут длиться 3 мес или дольше, но постепенно ослабевают в результате фармакокинетических и внутриклеточных каталитических процессов. Развивающиеся аксональный спраунтинг и расширение концевой пластинки также являются транзиторными феноменами [24]. Способность мотонейронов спинного мозга к спраунтингу после введения в мышцу БТ зависит от нескольких факторов: гистохимического состава мышцы (быстрые или медленные волокна), серотипа БТ, дозы введенного препарата, возраста пациента (у молодых развивается быстрее). Большая длительность эффектов БТ-А по сравнению с другими серотипами БТ может быть связана с длительным периодом сохранения БТ-А своей протеазной активности [24].

БТ оказывает различные влияния на систему мышечного веретена. Инъекция БТ в мышцу приводит к редукции α -мотонейрональной активности на экстрафузальных мышечных волокнах [25]. Мышечные веретена одновременно ингибируются за счет блокады токсином γ -мотонейронального контроля интрафузальных волокон и за счет его последующей редукции афферентного сигнала αI [25, 26].

OnabotulinumtoxinA вызывает атрофию как экстрафузальных, так и интрафузальных мышечных во-

Таблица 3. Внутриклеточные мишени серотипов БТ*

Серотип БТ	Расщепляемые белки
A	SNAP-25
B	VAMP (синаптобревин)
C	SNAP-25, синтаксин 1
D	VAMP
E	SNAP-25
F	VAMP
G	VAMP

* Серотипы БТ-А, -С и -Е расщепляют SNAP-25 на разные пептидные соединения в его карбоксил-терминальном отделе; серотип С дополнительно расщепляет синтаксин; серотипы В, D, F и G расщепляют VAMP/синаптобревин специфично – на отдельные, но разные пептидные соединения.

локон, что было выявлено при инъекции препарата в двуглавую мышцу бедра у лабораторных крыс линии Вистар [26]. Электрическая стимуляция не приводила к возникновению мышечных потенциалов действия ни в экстрафузальных, ни в интрафузальных волокнах; также отмечалось прогрессивное уменьшение разрядов афферентов мышечного веретена. Но необходимо отметить, что процесс атрофии мышечных волокон носит обратимый характер и полностью нивелируется по мере окончания действия БТ и восстановления нервно-мышечной передачи. Инъекции onabotulinumtoxinA продемонстрировали, что терминалы γ -мотонейрона в изолированных жевательных мышцах крыс могут быть заблокированы, в силу этого снижается афферентный сигнал αI и II от системы мышечного веретена и мышечный тонус из-за торможения/ингибирования рефлекса без нарушения силы мышцы [27]. Следовательно, эффект БТ вызван как парезом мышцы, так и торможением спинального рефлекса.

Влияние ботулинического нейротоксина на центральную нервную систему

БТ, вводимый при инъекциях в периферические ткани, не оказывает явных эффектов на активность центральной нервной системы (ЦНС), но существуют не прямые (косвенные) влияния на ЦНС вследствие изменения состояния периферических структур: нервно-мышечного соединения и системы мышечных веретен. Полученные данные свидетельствуют о способности БТ, модулируя периферические сенсорные входы, изменять возбудимость центральных нервных структур как на кортикальном, так и на спинальном уровнях.

У людей onabotulinumtoxinA изменяет сенсорные потоки к ЦНС посредством хемоденервации экстрафузальных и интрафузальных волокон, что было дока-

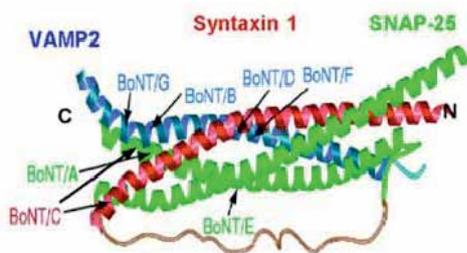


Рис. 5. Тройная параллельная биспиральная структура, образованная синаптобревином, SNAP-25 и синтаксином, выявленная при рентгеновской кристаллографии. Указана локализация мест воздействия разных серотипов БТ, хотя формирование SNARE-комплекса защищает SNARE от протеолиза. Синаптобревин изображен синим цветом, синтаксин – зеленым. Два фрагмента SNAP-25 представлены красным и зеленым и соединены бесформенным/неструктурированным сегментом, не представленным в оригинальной кристаллографической структуре [по 20]

зано недавними исследованиями [28]. Исследование индуцированной вибрацией фасилитации моторных вызванных потенциалов при регистрации с *m. sternocleidomastoideus* у 20 здоровых лиц и 10 пациентов с ротационной формой идиопатической цервикальной дистонии, получавших лечение abobotulinumtoxinA или onabotulinumtoxinA, подтвердило факт денервации под воздействием БТ как экстрафузальных, так и интрафузальных волокон. Более того, эти результаты подчеркивают значение редукции исходного афферентного потока от мышечного веретена после инъекции БТ, что имеет прямое отношение к клинической эффективности при лечении цервикальной дистонии.

В преклинических исследованиях лечение БТ также приводило к изменению афферентного потока в ЦНС, что являлось результатом влияния на мышечные веретена.

БТ-А также блокирует формирование SNARE-комплекса, необходимого для высвобождения субстанции Р — нейропептида, играющего важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [25]. Исследованиями убедительно показано, что индуцированная нейротоксином супрессия субстанции Р, выявляемая в нейронах заднего рога эмбрионов крыс, связана с onabotulinumtoxinA в ингибиторной/блокирующей концентрации, которая существенно ниже, чем для других серотипов; так, ингибиторные концентрации $[IC_{50}]$ для серотипа А 0,05 нМ, серотипа В ~ 60 нМ, серотипа С 0,3 нМ, серотипа F 30 нМ [29]. Связь этой ингибиции с убыванием SNAP-25 подтверждает прямое влияние БТ.

Имеются пока не подтвержденные наблюдения о ретроградном аксональном транспорте БТ в центральных нейронах и мотонейронах, транзитозе к афферентным синапсам, об обнаружении БТ в гиппокампе мышц [30]. Однако, как отмечается в недавних клинических исследованиях, у больных людей, получавших лечение БТ, ретроградный транспорт БТ не был выявлен. Инъекции onabotulinumtoxinA в мышцы верхней половины лица у взрослых пациентов с крапильной дистонией приводили к уменьшению мышечных спазмов, однако не оказывали значимого влияния на кортикальный период молчания, который в норме выявляется при транскраниальной магнитной стимуляции [31]. В то же время при введении onabotulinumtoxinA в нижние и верхние конечности у детей с детским церебральным параличом не было выявлено достоверного изменения параметров корковых соматосенсорных вызванных потенциалов, в то время как спастичность мышц значительно уменьшалась [32].

При исследовании терапевтического эффекта БТ при мышечной дистонии было обнаружено влияние на белое вещество головного мозга. Так, часто отмечаемая у пациентов с цервикальной дистонией асимметрия белого вещества полушарий головного мозга после инъекций БТ уменьшалась (восстанавливалась

симметрия). Это дало основание авторам утверждать, что двигательные расстройства приводят к отклонениям в белом веществе и что коррекция двигательного расстройства может положительно влиять на эти отклонения в головном мозге [33].

При попадании БТ в ткань-мишень при инъекции БТ почти полностью связывается с терминаль аксона. Несмотря на это, когда БТ-В применяется при лечении цервикальной дистонии, небольшие фракции введенного БТ распределяются симметрично и может отмечаться клинически значимый системный антихолинергический побочный эффект [34]. Вегетативные побочные эффекты наблюдаются более часто после инъекций rimabotulinumtoxinB по сравнению с onabotulinumtoxinA. Среди частых побочных эффектов описываются сухость во рту, нарушения аккомодации, ирритация конъюнктивы, уменьшение потоотделения, затруднения при глотании, изжога, запоры, затруднения при мочеиспускании, сухость слизистой носа, молочница (кандидозное поражение).

Однако, несмотря на некоторое системное распределение БТ в организме пациентов, получавших инъекции БТ с лечебной целью, не отмечено прямого влияния БТ на ЦНС. Возможно, это частично определяется размером нейротоксина (150 кДа не может проникнуть через гематоэнцефалический барьер человека).

Хотя принято считать, что сфера влияний БТ ограничена периферической нервной системой, но имеются некоторые доказательства воздействия БТ на высшие структуры в головном мозге, особенно при попадании в организм в высоких дозах [35]. Так, исследования на кошках показали дозозависимый эффект БТ-А на некоторые структуры ствола мозга [36, 37]. Кроме того, некоторые данные позволяют считать основой прямых центральных эффектов БТ-А «дальнедействующий» аксональный транспорт в мотонейронах. F. Antonucci и соавт. показали, что при высоких дозах каталитически активного БТ-А, но не БТ-Е [30], регистрируется ретроградный аксональный транспорт и транзитоз БТ в различные нейроны.

В недавнем экспериментальном исследовании, выполненном на культуре тканей, показано, что БТ-А и БТ-Е подвергаются быстрому аксональному ретроградному транспорту. Этот транспорт обеспечивается многофункциональными транспортными органеллами, которые осуществляют одновременное перемещение различных «грузов» от терминалей нерва к соматическому нейрону, что является «воротами» для доставки вирулентных факторов и патогенных микроорганизмов в ЦНС [38].

Хотя большинство эффектов БТ-А ограничено местом инъекции, выявлены признаки активности БТ-А и в отдаленных синапсах. Например, после инъекции БТ-А в мышцы усов (в области подушечки усов)

у крыс расщепление SNAP-25 было обнаружено в ядрах лицевых нервов [30].

В недавнем исследовании было показано, что инъекции БТ-А в камбаловидную мышцу крысы приводят к билатеральному расслаблению мышц, имеющему дозозависимый эффект. При этом расслабление контралатеральной мышцы следовало за полным торможением ипсилатеральных мышц, в которые вводили БТ-А. В ходе этого исследования использовали 2 типа нейротоксина — A1LL (ботокс) и A2NTX. При использовании A2NTX релаксация ипсилатеральной мышцы крысы развивалась быстрее и была более выражена, чем при применении A1LL. Было обнаружено, что транспорт A1LL в контралатеральные мышцы осуществлялся через невральные пути и через кровь, а транспорт A2NTX происходил только через кровь. Также было продемонстрировано, что и A2NTX, и A1LL были доставлены из периферического нерва в ЦНС посредством anterо- и ретроградного аксонального транспорта [39].

БТ-А может временно изменять возбудимость кортикальных областей, что показано в клинических исследованиях [35]. Так, у пациентов с дистонией выявляются измененные моторные карты, показатели для которых получают методом транскраниальной магнитной стимуляции. У пациентов с дистонией руки после лечения БТ-А отмечено восстановление нормальных кортикальных карт [40].

У пациентов с дистонией руки также обнаружен дефект внутрикоркового торможения, при этом клинический эффект БТ-А коррелировал с восстановлением коркового торможения до уровня показателей здоровых лиц [41]. Эти кортикальные изменения были полностью обратимыми и исчезали с окончанием эффектов БТ-А.

В недавней работе японских исследователей было показано, что ботулинический нейротоксин типа А (A2NTX) тормозит мембранную активность ионных Na-каналов в ЦНС и в спинномозговых ганглиях. Эти результаты свидетельствуют о том, что некоторые подгруппы БТ-А (A2NTX) высокоперспективны для клинического применения в будущем как лечебные средства при эпилепсии и при некоторых типах боли [42].

Возможность комплексного антиноцицептивного механизма БТ-А (на периферическом и центральном уровнях) при лечении болевых синдромов была показана на экспериментальной модели нейропатической боли (хроническое сдавление седалищного нерва у мышей CD1). При периферическом интраплантарном введении БТ-А расщепленный SNAP-25 был обнаружен методом иммунодетекции в терминали периферического нерва, вдоль всего седалищного нерва, в спинномозговом ганглии, в задних рогах спинного мозга. Также было выявлено, что БТ-А модулирует пролиферацию шванновских клеток и тормозит высвобождение ацетилхолина из шванновских клеток, что

подтверждает наличие ретроградного транспорта БТ-А вдоль нерва и показывает возможность его влияния на регенеративные процессы. Полученные данные говорят в пользу использования БТ-А при труднокурабельных болевых синдромах, которые значительно снижают качество жизни пациентов [43].

Длительное применение ботулинического нейротоксина и продукция антител

Для достижения наилучших результатов лечение препаратами БТ должно соответствовать индивидуальным потребностям пациента. Тем не менее остаются вопросы по поводу длительного применения БТ и возможного развития вторичной резистентности, когда повторные лечебные инъекции иногда приводят к прогрессирующему снижению терапевтического эффекта. Было показано, что такое снижение эффективности может быть вызвано накоплением нейтрализующих антител к БТ, которые блокируют его биологическую активность [44].

Эти нейтрализующие антитела специфичны для каждого конкретного серотипа БТ в отличие от антител, перекрестно реагирующих против ряда антигенов. Образование антител после повторных процедур инъекций может уменьшить продолжительность действия и степень максимального терапевтического эффекта для последующих процедур с применением БТ [45]. Длительность действия БТ варьирует как среди пациентов, страдающих от одних и тех же заболеваний, так и между теми, кто страдает от различных патологий. В то же время у одного и того же пациента при одинаковых параметрах лечения (дозы, разведения, мышцы-мишени, частота процедур инъекций и др.) длительность эффектов БТ, как правило, постоянная.

Антигенные свойства препаратов БТ зависят от количества БТ, «представленного» иммунной системе, которое, в свою очередь, определяется специфической биологической активностью и соотношением между биологической активностью и количеством общего БТ, содержащегося в препарате [46]. Важно подчеркнуть, что данные большинства исследований, опубликованных по теме наличия антител к БТ-А, представляют результаты, полученные при использовании onabotulinumtoxinA, причем оригинального/первичного состава. Нынешний состав препарата имеет гораздо меньшую белковую нагрузку и, следовательно, ассоциируется со значительным уменьшением продукции антител [47, 48]. Также была исследована иммуногенность БТ-В при длительном применении у пациентов с цервикальной дистонией [49, 50].

Результаты последних исследований с длительным наблюдением за эффектами повторных инъекций показали, что, даже несмотря на возможность развития резистентности к onabotulinumtoxinA, это не является существенной проблемой при надлежащем использовании имеющихся в распоряжении современных препаратов БТ [51].

Важно отметить, что отсутствие ответа на отдельную инъекцию не обязательно означает, что у пациента накопились нейтрализующие антитела. Действительно, в последующие посещения пациент может отреагировать на точно такую же дозу БТ, вводимую в те же мышцы.

Поскольку существует определенное количество совпадений между эпитопом (антигенной детерминантой/реагирующей с антителом части антигена) регионов нейтрализующих антител к onabotulinumtoxinA или abobotulinumtoxinA и rimabotulinumtoxinB, не рекомендуется менять серотипы при использовании БТ в клинической практике, также как выполнять инъекции обоих серотипов одновременно. Применение наименьшей эффективной дозы БТ с интервалами не менее 3 мес способствует уменьшению частоты образования антител.

Перспективы БТ как лекарства: новые химерные (гибридные) нейротоксины

Современные технологии по получению БТ с новыми свойствами можно считать важным шагом в эволюции нейротоксинов и рассматривать не только как исследовательский инструмент, но и как перспективнейшее направление клинической медицины [22, 52, 53]. Изменение фармакологических свойств нейротоксинов при модификации белковой структуры молекулы методами биоинженерии могут значительно увеличить возможности и эффективность основанных на применении нейротоксинов методов лечения в будущем [54, 55].

Основные исследования J. Wang и соавт. доказали существование принципа сшивания/соединения фармакологических свойств разных БТ при использовании методов инжиниринга белков [52]. Замена С-терминали тяжелой цепи БТ у серотипов А и Е привела к созданию двух одноцепочечных химер: химера ЕА и химера АЕ. В этом исследовании авторы идентифицировали домены в БТ-А и БТ-Е, которые отвечают за связывание с нейронами и проникновение в нейроны, расщепление SNAP-25 и блокаду нейротрансмиссии [52]. Кроме того, механизм, лежащий в основе быстрого действия БТ-Е, был обнаружен при использовании химер БТ-А и БТ-Е.

Важным примером того, как биоинженерные технологии БТ могут привести к разработке новых и более эффективных методов лечения, основанных на уникальных свойствах нейротоксина, являются доказанное влияние БТ-А и БТ-Е на сенсорные нейроны и доказанная эффективность в лечении хронических болевых синдромов. БТ-А и БТ-Е, когда используются отдельно, неэффективны в блокировании, спровоцированном капсаицином, освобождения болевых медиаторов из терминалей сенсорных нейронов [9, 24]. Тем не менее с помощью рекомбинантной технологии, сочетая выгодные терапевтические особенности каж-

дого серотипа БТ, удалось разработать химерный рекомбинантный токсин, который эффективно блокирует высвобождение болевых пептидов, например такого, как провоспалительный пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) (рис. 6) [9, 22]. Капсаицин активирует транзитный рецепторный потенциал ваниллоидных рецепторов 1-го типа (TRPV1) и вызывает освобождение CGRP. Этот процесс зависит от специфических аминокислотных остатков SNAP-25 [22]. БТ-А связывается со своим рецептором, интернализуется и перемещается в цитозоль, где отщепляет 9 аминокислотных остатков от SNAP-25 [9]. Но, несмотря на это, БТ-А не способен эффективно блокировать капсаицининдуцированное высвобождение CGRP из сенсорных нейронов [9, 22], потому что 9 аминокислотных остатков, которые БТ-А отщепляет от SNAP-25, не требуются для высвобождения CGRP, вызываемого уникальным вторым сигнальным мессенджером капсаицина [22].

Напротив, протеазы БТ-Е отщепляют 26 аминокислотных остатков от SNAP-25, которые необходимы для индуцированного капсаицином высвобождения CGRP. Однако БТ-Е неэффективно интернализуется сенсорными нейронами вследствие ограниченного

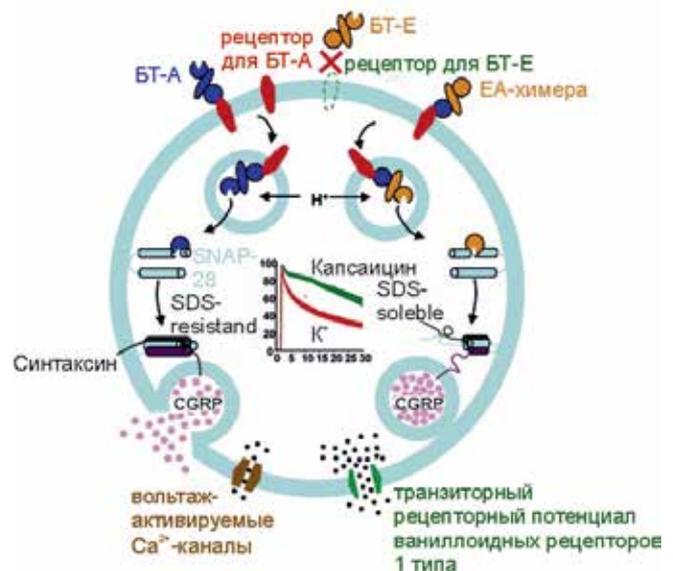


Рис. 6. Рекомбинантная химера ЕА-химера блокирует высвобождение болевых пептидов. Схематически изображен сенсорный нейрон, который экспрессирует преимущественно рецептор для SV2C, но не SV2A/B, действующий как основной рецептор для БТ-Е. БТ-А связывается с сенсорным нейроном, создает синаптическую везикулу, откуда протеаза легкой цепи БТ-А поступает в цитозоль и расщепляет SNAP-25. Рассеченный SNAP-25 вызывает дестабилизацию SNARE-комплекса (SNAP-25, синтаксин и VAMP), что приводит к блокированию высвобождения CGRP, вызываемого K^+ деполяризацией и поступлением Ca^{2+} . Однако вызванного БТ-А расщепления SNAP-25 недостаточно, чтобы заблокировать индуцированное капсаицином высвобождение CGRP. ЕА-химера связывается с SV2C-рецептором посредством домена тяжелой цепи БТ-А и проникает в сенсорный нейрон. Далее действует домен от БТ-Е: протеаза легкой цепи отщепляет от SNAP-25 большой фрагмент и блокирует высвобождение CGRP, вызываемое любыми стимулами [по 9]

числа рецепторов к БТ-Е на поверхности этих клеток и, следовательно, не может блокировать капсаицинин-дуцированное высвобождение CGRP из сенсорных нейронов.

Исследование J. Meng и соавт. показало, что рекомбинантная химера БТ-А и БТ-Е (ЕА-химера) способна блокировать вызванное активацией TRPV1 высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина [22, 56].

Ca²⁺-ЕА-химера, состоящая из связывающего домена от БТ-А и протеазного домена от БТ-Е, эффективно интернализируется сенсорными нейронами и ингибирует высвобождение CGRP *in vitro* и *in situ*. Таким образом, мишенью для ЕА-химеры являются ноцицептивные нейроны, что делает этот рекомбинантный нейротоксин перспективным инструментом в терапии боли.

Рекомбинантные нейротоксины и лечение расстройств, не связанных с поражением нервной системы

Инжиниринг производных БТ считается одним из перспективных направлений в развитии новых методов лечения целого ряда заболеваний, которые не ограничиваются неврологическими расстройствами. В основу направления положено использование отдельных свойств нейротоксинов, которые становятся полезными при определенных патологических состояниях. Например, «переориентация» легкой цепи БТ на SNARE-белки, расположенные не в нейронах, а в клетках других органов и систем (на изоформы SNARE). Можно создать легкие цепи БТ, нацеленные на не-нейрональные SNARE-белки, регулирующие, в частности, секрецию слизи в дыхательных путях, инсулина, кислоты в желудке и ионов. Недавнее исследование S. Chen и J.T. Barbieri показало, что после мутации протеазы БТ-Е расщепляет SNAP-23, который не является нейрональным SNARE-белком. Это производное от протеазы БТ-Е ингибирует секрецию муцина в культуре человеческих эпителиальных клеток, что явилось первым доказательством возможности создания лекарственных продуктов на основе производных БТ для лечения гиперсекреторных заболеваний у людей [55].

Предотвращение действия нейротоксина *in vivo*

БТ являются наиболее токсичными из известных сегодня веществ для человека [57, 58]. Ботулизм — отравление людей БТ — остается одним из самых опасных заболеваний человека, несмотря на все открытия в биологии БТ и возможности современной медицины [59].

Высокая токсичность и доступность ботулинических экзотоксинов обусловили применение БТ в качестве биологического оружия еще с середины XX века, а совсем недавно БТ признали потенциальной биотеррористической угрозой для общества по решению

Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [60, 61]. Поэтому стратегии по профилактике и лечению ботулизма активно разрабатываются во всем мире.

Доступность БТ обусловлена относительно простым и быстрым процессом получения биологического материала. Так, бактерии *Clostridium botulinum* соответствующего штамма культивируют в бескислородной атмосфере при температуре 30–38 °С на стерилизованной питательной среде, в которую интенсивно выделяется токсин при размножении бактерий. Уже через 7 сут для БТ-А или 5 сут для БТ-Е активность среды достигает 2–3 млн мышинных единиц (количество токсина, вызывающее гибель белой мыши при внутрибрюшинном введении токсина при ее массе 20 г в течение 15 мин) в 1 мл [7].

Инактивация (обезвреживание) токсинов бактерий, в том числе БТ, достигается путем модификации их нативной структуры. Существуют различные способы модификации токсической молекулы, но все они сводятся к изменению функции отдельных частей токсического белка. Модификации токсинов можно достигнуть генетическим путем, химическим и физико-химическим воздействием. Например, гидролиз с образованием нетоксичных полипептидных фрагментов завершается при 80 °С в течение 1 ч, при 100 °С — за 10–15 мин. Скорость гидролиза несколько возрастает в щелочных средах. Широкоизвестное обезвреживание токсинов формалином сводится к нарушению пространственной конфигурации токсического белка за счет возникновения многочисленных сшивок между отдельными участками полипептидной цепи токсина или его отдельными субъединицами. Так, после обработки зараженных поверхностей 10–40 % формалином токсичность снижается на 99 % в течение 1 мин [62, 63].

Наиболее эффективным методом медицинской защиты от БТ является профилактическая иммунизация вакцинами анатоксина. Однако следует иметь в виду, что 10–30 % людей неспособны к иммунизации, а возникновение искусственного иммунитета к БТ у остальных людей достигается лишь в течение 4 нед и более. К тому же в дозах 1000–10 000 ЛД₅₀ даже появившийся искусственный иммунитет может быть преодолен. Кроме того, доменная структура БТ-А дает возможность создания химерных токсинов, защита от которых в случае военного или террористического применения будет значительно затруднена.

Перспективным считается ДНК-терапия ботулизма в виде создания рекомбинантных фрагментов вакцин [60, 61]. Рекомбинантные технологии позволяют в достаточном количестве производить высокоочищенные и высокоэффективные антигены без необходимости культивирования и выполнения сложных манипуляций с большими объемами БТ. В настоящее время полным ходом идет фаза II клинических испытаний рекомбинантной вакцины [60, 61].

Для лечения вызванной БТ интоксикации как на этапе перед предполагаемым воздействием БТ, так и после воздействия БТ могут использоваться малые молекулярные соединения (< 500 Da), способные регулировать каталитическую активность ферментов БТ. Несколько недавних исследований выявили малые молекулы-ингибиторы ферментативной активности БТ. Структура этих молекул представляет интерес как образец для разработки лекарств, которые могли бы быть использованы для инактивации домена протеазы, содержащего цинк [58, 59].

В этом аспекте представляет интерес работа J.C. Koshy и соавт. [64], которые представили 2 соединения (цитрат цинка и фитаза), способные усиливать активность БТ, что было подтверждено результатами двойного слепого плацебоконтролируемого перекрестного исследования с оценкой эффективности 3 препаратов БТ (onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA и rimabotulinumtoxinB) при использовании с лечебными целями.

Заключение

Еще вчера БТ рассматривался исключительно как причина потенциально смертельного заболевания — ботулизма.

Сегодня — это уникальное терапевтическое средство природного происхождения, возвращающее тысячам больных людей возможность вести полноценную жизнь. Несмотря на то, что по-прежнему не найдено эффективного способа борьбы с ботулизмом, успехи в изучении нейротоксина, определяющего симптомы болезни, позволяют эффективно предотвра-

щать заражение БТ и, соответственно, снижать число случаев этого потенциально смертельного заболевания. Уточнение молекулярной структуры и механизмов действия БТ, а также получение высокоочищенного токсина позволяют использовать его в качестве эффективного терапевтического средства при самых разных болезнях и состояниях, связанных с мышечной гиперактивностью, гиперфункцией экзокринных желез и хронической болью. Так, сегодня благодаря лекарствам на основе БТ стали курабельными такие неизлечимые заболевания, как дистонии, гемифациальный спазм, детский церебральный паралич и другие спастические состояния, некоторые формы недержания мочи, локального гипергидроза, хроническая мигрень и др.

Ближайшее будущее открывает широкие перспективы разработки средств, защищающих от развития ботулизма в случае любого пути заражения (бытовом, биотеррористическом или при военном применении), что дает надежду на то, что данное заболевание перестанет быть потенциально смертельным. Развитие таких направлений, как синтез химерных рекомбинантных токсинов, а также использование модифицированных форм нейротоксина, его отдельных субъединиц или фрагментов, предполагает возможность получения новых лекарственных форм с заранее заданными свойствами. Это открывает принципиально новые возможности в лечении многих тяжелых заболеваний, например таких, как бронхиальная астма, сахарный диабет, хронические болевые расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. Екатеринбург, 1997. 128 с.
2. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб., 2000. 932 с.
3. Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. М., 1994. 174 с.
4. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. Л., 1985. 200 с.
5. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М., 2000. 376 с.
6. Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. М.: Медицина, 1979. 280 с.
7. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. М.: Воениздат, 1990. 271 с.
8. Chalk C., Benstead T.J., Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD008123. doi:10.1002/14651858.CD008123.pub 2. Review
9. Dolly J.O., Lawrence G.W., Meng J. et al. Neuro-exocytosis: botulinum toxins as inhibitory probes and versatile therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:326–35.
10. Montal M. Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem* 2010;79:591–617.
11. Lacy D.B., Tepp W., Cohen A.C. et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol* 1998;5(10):898–902.
12. Stenmark P., Dupuy J., Imamura A. et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A in complex with the cell surface co-receptor GT1b—insight into the toxin-neuron interaction. *PLoS Pathog* 2008;4(8):e1000129.
13. Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V. et al. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. [Consensus statement] *JAMA* 2001;285(8):1059–70.
14. Aoki K.R., Smith L.A., Atassi M.Z. Mode of action of botulinum neurotoxins: current vaccination strategies and molecular immune recognition. *Crit Rev Immunol* 2010;30(2):167–87.
15. Lobet Y., Cieplak W.Jr., Smith S.G., Keith J.M. Effects of mutations on enzyme activity and immunoreactivity of the S1 subunit of pertussis toxin. *Infect Immun* 1989;57(11):3660–2.
16. Dong M., Yeh F., Tepp W.H. et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006;312(5773):540–1.
17. Dong M., Richards D.A., Goodnough M.C. et al. Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells. *J Cell Biol* 2003;162:1293–303.
18. Stenmark P., Dong M., Dupuy J. et al. Crystal structure of the botulinum neurotoxin type G binding domain: insight into cell surface binding. *J Mol Biol* 2010;397:1287–97.
19. Zhang P., Ray R., Singh B.R. et al. An efficient drug delivery vehicle for botulism countermeasure. *BMC Pharmacology* 2009;9:12.
20. Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R., Brunger A.T. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature* 1998;395:347–53.
21. Dolly J.O., Black J., Williams R.S., Melling J. Acceptors for botulinum

- neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature* 1984; 307:457–60.
22. Meng J., Ovsepan S.V., Wang J. et al. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci* 2009;29:4981–92.
23. Kumaran D., Eswaramoorthy S., Furey W. et al. Domain organization in Clostridium botulinum neurotoxin type E is unique: its implication in faster translocation. *J Mol Biol* 2009;386:233–45.
24. De Paiva A., Meunier F.A., Molgo J. et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(6):3200–5.
25. Aoki K.R., Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8(Suppl 5):21–9.
26. Aoki K.R. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem* 2004;11:3085–92.
27. Filippi G.M., Errico P., Santarelli R. et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993;113:400–4.
28. Urban P.P., Rolke R. Effects of botulinum toxin type A on vibration induced facilitation of motor evoked potentials in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1541–6.
29. Welch M.J., Purkiss J.R., Foster K.A. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000; 38:245–58.
30. Antonucci F., Rossi C., Gianfranceschi L. et al. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008;28(14):3689–96.
31. Allam N., Fonte-Boa P.M., Tomaz C.A., Brasil-Neto J.P. Lack of effect of botulinum toxin on cortical excitability in patients with cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:1–5.
32. Bockowski L., Okurowska-Zawada B., Sobaniec W. et al. Cortical somatosensory evoked potentials and spasticity assessment after botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2007;52(Suppl 1):171–5.
33. Blood A.J., Tuch D.S., Makris N. et al. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport* 2006;17:1251–5.
34. Dressler D., Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49:34–8.
35. Caleo M., Schiavo G. General effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2009;54:593–9.
36. Moreno-Lopez B., de la Cruz R.R., Pastor A.M., Delgado-Garcia J.M. Botulinum neurotoxin alters the discharge characteristics of abducens motoneurons in the alert cat. *J Neurophysiol* 1994;72(4):2041–4.
37. Moreno-Lopez B., de la Cruz R.R., Pastor A.M., Delgado-Garcia J.M. Effects of botulinum neurotoxin type A on abducens motoneurons in the cat: alterations of the discharge pattern. *Neuroscience* 1997;81(2):437–55.
38. Restani L., Giribaldi F., Manich M. et al. Botulinum neurotoxins a and e undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog* 2012;8(12):e1003087.
39. Akaike N., Shin M.C., Wakita M. et al. Transynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol* 2013;591(Pt 4):1031–43.
40. Byrnes M.L., Thickbroom G.W., Wilson S.A. et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998;121(Pt 5):977–88.
41. Gilio F., Curra A., Lorenzano C. et al. Effects of botulinum toxin A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 2000;48:20–6.
42. Shin M.C., Wakita M., Xie D.J. et al. Inhibition of membrane Na⁺ channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. *J Pharmacol Sci* 2012;118(1):33–42.
43. Marinelli S., Vacca V., Ricordy R. et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One* 2012;7(10):e47977.
44. Dolimbek B.Z., Steward L.E., Aoki K.R., Atassi M.Z. Immune recognition of botulinum neurotoxin B: antibody-binding regions of the heavy chain of the toxin. *Mol Immunol* 2008;45:910–24.
45. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 2004;19(Suppl 8):92–100.
46. Dressler D., Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/ NeuroBloc. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 1):11–5.
47. Jankovic J., Vuong K.D., Ashan J. Comparison of efficacy of immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003;60:1186–8.
48. Yablon S.A., Brashear A., Gordon M.F. et al. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther* 2007;29(4):683–90.
49. Jankovic J., Hunter C., Dolimbek B.Z. et al. Clinico-immunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006;67:2233–5.
50. Atassi M.Z., Dolimbek B.Z., Jankovic J. et al. Molecular recognition of botulinum neurotoxin B heavy chain by human antibodies from cervical dystonia patients that develop immunoresistance to toxin treatment. *Mol Immunol* 2008;45:3878–88.
51. Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J. et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008;23:1353–60.
52. Wang J., Meng J., Lawrence G.W. et al. Novel chimeras of botulinum neurotoxins A and E unveil contributions from the binding, translocation, and protease domains to their functional characteristics. *J Biol Chem* 2008;283:16993–7002.
53. Band P.A., Blair S., Neubert T.A. et al. Recombinant derivatives of botulinum neurotoxin A engineered for trafficking studies and neuronal delivery. *Protein Expr Purif* 2010;71:62–73.
54. Muraro L., Tosatto S., Motterlini L. et al. The N-terminal half of the receptor domain of botulinum neurotoxin A binds to microdomains of the plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;380:76–80.
55. Chen S., Barbieri J.T. Engineering botulinum neurotoxin to extend therapeutic intervention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9180–4.
56. Meng J., Wang J., Lawrence G., Dolly J.O. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci* 2007;120:2864–74.
57. Pier C.L., Tepp W.H., Bradshaw M. et al. Recombinant holotoxin vaccine against botulism. *Infect Immun* 2008;76(1):437–42.
58. Lai H., Feng M., Roxas-Duncan V. et al. Quinololinol and peptide inhibitors of zinc protease in botulinum neurotoxin A: effects of zinc ion and peptides on inhibition. *Arch Biochem Biophys* 2009;491:75–84.
59. Roxas-Duncan V., Enyediy I., Montgomery V.A. et al. Identification and biochemical characterization of small-molecule inhibitors of Clostridium botulinum neurotoxin serotype A. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3478–86.
60. Webb R.P., Smith T.J., Wright P. et al. Production of catalytically inactive BoNT/A1 holoprotein and comparison with BoNT/A1 subunit vaccines against toxin subtypes A1, A2, and A3. *Vaccine* 2009;27:4490–7.
61. Smith L.A. Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine* 2009;27(Suppl 4):D33–D39.
62. Далин М.В., Фиш Н.Г. Токсины микроорганизмов. М., 1977. 104 с.
63. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. М.: Медицина, 1985. 240 с.
64. Koshy J.C., Sharabi S.E., Feldman E.M. et al. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. *J Drugs Dermatol* 2012;11(4):507–12.

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



Краткая Инструкция

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

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



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

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



Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин

Пациент с болью в спине: возможности терапии

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Е.А. Трубецкая
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pavkat7@gmail.com

Боль в нижней части спины (БНС) – один из наиболее распространенных клинических синдромов, ассоциированный с высокой частотой временной утраты трудоспособности и значительными материальными затратами. Выбор адекватной терапии пациентов с БНС требует исключения первичных заболеваний, способных обусловить возникновение боли. При выборе противобольного препарата необходимо соблюдать баланс между эффективностью и возможным риском развития нежелательных побочных эффектов. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при лечении пациентов с БНС, является кетопрофен (кетонал), разнообразие лекарственных форм которого позволяет проводить максимально индивидуализированную терапию.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, болевой синдром, радикулопатия, дорсалгия, корешковый синдром, кетопрофен, кетонал, кетонал дуо, персонафицированное лечение

A patient with back pain: therapy possibilities

P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov, E.A. Trubetskaya

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

Low back pain (LBP) is one of the most common clinical syndromes associated with the high rate of temporary disability and sizable material costs. The choice of adequate therapy for LBP requires that primary diseases that can be responsible for the occurrence of pain should be excluded. While choosing an analgesic, there must be a balance between its efficacy and the possible risk for undesirable side effects. One of the drugs that have proven effective in treating patients with LBP is ketoprofen (ketonal), the diversity of whose formulations allows maximally individualized therapy.

Key words: low back pain, pain syndrome, radiculopathy, dorsalgia, radicular syndrome, ketoprofen, ketonal, ketonal duo, personified treatment

Боль в нижней части спины (БНС, синоним: поясничная боль) – распространенный клинический синдром, проявляющийся болезненными ощущениями, дискомфортом в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными мышцами. В подавляющем большинстве случаев БНС сопровождается мышечно-тоническим синдромом. Нередко, кроме того, имеются проявления корешкового синдрома в виде болей, которые иррадиируют вдоль нижних конечностей, в зоне иннервации пораженного спинального корешка.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность БНС исключительно широка. Установлено, что в зависимости от таких факторов, как интенсивность и характер физических нагрузок, возраст и масса тела пациента, коморбидные заболевания, БНС регистрируется у 70–90 % представителей взрослой популяции и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1]. Каждый 4-й взрослый гражданин США в течение последних 3 мес испытывает БНС, которая продолжалась не менее 1 сут [2], при этом интенсивная БНС в течение последнего года наблюдается примерно у каждого 10-го взрослого.

Наличие БНС ассоциировано с исключительно высокими материальными затратами, обусловленными утратой трудоспособности пациентов, невозможностью продолжать трудовую деятельность, расходами на лечебные и реабилитационные мероприятия. Так, установлено, что в США только прямые затраты, связанные с оказанием медицинской помощи при БНС, превышают 25 млрд долларов, тогда как еще большие расходы сопряжены с временной утратой трудоспособности и невозможностью выполнять трудовые обязанности [3]. Анализ распространенности БНС в популяции и связанных с ней материальных затрат требует также учета того факта, что значительное число больных по ряду причин не обращаются за медицинской помощью, пытаясь самостоятельно купировать болевой синдром при обострении заболевания, прибегают к помощи лиц без медицинского образования, родственников и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции [4].

В целом БНС представляет собой доброкачественный клинический синдром, обусловленный неспецифическими дегенеративными изменениями в суставных поверхностях позвонков, межпозвонковых дисках, мягких пери-

артикулярных тканях [5]. Как правило, у пациента имеется сочетание остеоартроза, спондилеза, дегенеративных изменений связочного аппарата, остеохондроза и др., вследствие чего выявить единственную причину возникновения болевого синдрома представляется затруднительным. Считается, что предрасполагающими к возникновению БНС факторами являются характер и интенсивность физических нагрузок индивидуума, их регулярность, особенности строения позвоночника (в частности, наличие аномалий развития позвонков и межпозвонковых дисков), инволюционные изменения, со временем развивающиеся в костной и хрящевой тканях [6].

За последние 2–3 десятилетия в значительной степени были пересмотрены взгляды на роль в развитии БНС остеохондроза позвоночника, длительное время считавшегося основной причиной болевого синдрома [7]. В настоящее время полагают, что сама по себе перестройка хрящевой ткани межпозвонковых дисков не является причиной возникновения боли, по сути она представляет собой комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с течением возраста. Эти изменения в основном направлены на снижение подвижности в тех или иных отделах позвоночника и достижение большей стабильности и устойчивости. Серьезным осложнением такого процесса является выпячивание пульпозного ядра межпозвонкового диска вследствие разрыва волокон окружающего его фиброзного кольца. Развитие грыжи межпозвонкового диска может быть клинически различным. Далеко не всегда грыжа межпозвонкового диска служит причиной возникновения болевого синдрома [8]. Нередко грыжа даже крупных размеров развивается асимптомно, что может быть связано с ее локализацией, размерами костного канала, через который проходит спинальный корешок, некоторыми другими причинами. В ряде случаев имеет место компрессия грыж спинального корешка, как правило, это наблюдается при крупных размерах грыжи, ее расположении вблизи корешка, при других анатомических особенностях, способствующих развитию дискорадикулярного конфликта. Компрессия грыж межпозвонкового диска, спинального корешка или снабжающих его кровью сосудов (*vasa vasorum*) может вести к серьезным последствиям в виде нарушения трофики нервного ствола — дискогенной радикулопатии с нарушением функций структур, иннервируемых пораженным корешком.

Нередко БНС приобретает хронический характер, что значительно затрудняет проведение лечебных мероприятий, требует дополнительных затрат на проведение лечения, что, в итоге, способно вести к стойкой утрате трудоспособности. Риск развития хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожности, депрессивных симптомов, психосоциальными факторами [9]. Целый ряд индивидуальных

личностных особенностей пациента, в частности повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, элементы перфекционизма и др., способны играть важную роль в формировании, становлении и поддержании болевого скелетно-мышечного синдрома у пациентов с БНС [10]. Без сомнения, своевременное распознавание этих особенностей, выяснение их роли в развитии болевого синдрома обеспечивают выбор правильной тактики ведения пациента, а также могут способствовать сокращению сроков терапии, увеличить длительность периода ремиссии.

Основой клинической диагностики БНС являются тщательный сбор анамнеза и изучение клинической картины заболевания. Следует иметь в виду, что присутствующий у пациента болевой синдром может носить вторичный характер и быть обусловленным разнообразными патологическими состояниями. При дифференциальной диагностике следует разграничивать травматическое поражение позвонков, межпозвонковых дисков и связочного аппарата, первичные или метастатические поражения позвонков или мозговых оболочек, инфекционные заболевания (спондилит, эпидурит и др.). Риск развития травматического поражения возрастает у пациентов с травмой спины в недалеком прошлом, остеопорозом, обусловленным как гормональной перестройкой организма, в частности в период менопаузы, так и применением некоторых лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Риск инфекционных и воспалительных процессов в позвоночнике высок у пациентов с нарушенным иммунитетом (в частности, со СПИДом), при проведении частых внутривенных (в/в) введений лекарственных препаратов, у больных с хроническими инфекциями. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных имитировать БНС — заболеваний органов малого таза, почек, мочевых путей.

Нередко подтверждение диагноза требует проведения инструментального обследования. Наиболее ценные и информативные диагностические методы, позволяющие установить характер и объем поражения межпозвонковых дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, — это магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография. Следует отметить, что рентгенография позвоночника, в частности с проведением функциональных проб, способна предоставить ценную информацию о динамических особенностях состояния позвоночного столба, например, выявить спондилолистез — смещение позвонков относительно друг друга. Вместе с тем диагностическая ценность рентгенографического обследования невысока в выявлении грыж межпозвонковых дисков, определении их размеров и локализации, в выявлении небольших размеров локальных воспалительных поражений и новообразований позвоночника. Показаниями к радиологическому обследованию являются

нарастающий характер болевого синдрома, его изменение с течением времени, наличие неврологического дефицита (корешковый синдром с признаками нарушения функций спинномозговых корешков), обоснованные подозрения на вторичный характер болевого синдрома (онкологические заболевания в анамнезе, клинические или параклинические признаки остеопороза, воспалительного заболевания и др.). Необходимо отметить, что частое повторное проведение больному мероприятий лучевой диагностики нецелесообразно, оно не влияет на эффективность терапии, тактику лечения больного, не способствует сокращению сроков нетрудоспособности и стоимости лечения.

Важнейшая задача ведения пациента с БНС — максимально раннее устранение болевого синдрома с последующим расширением двигательного режима пациента и активным включением его в процесс восстановительного лечения. В связи с этим не следует рассматривать устранение боли как самоцель, а представлять ее как возможность повышения качества жизни пациента. Лечение пациентов с БНС включает комплекс немедикаментозных мероприятий (физио-, рефлекс-, мануальная терапия и др.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм, нормализующих обменные процессы в периферических нервах.

С целью купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее широко применяются анальгетики (ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор конкретного препарата представляет собой определенные трудности ввиду широкого спектра лекарственных средств, обладающих близкими фармакологическими свойствами, зачастую с сопоставимыми эффективностью и нежелательными побочными действиями. Соблюдение оптимального баланса между противоболевой активностью препарата, с одной стороны, и его переносимостью и спектром потенциальных побочных эффектов — с другой — представляет собой достаточно серьезную проблему.

Присущие представителям группы НПВП нежелательные побочные эффекты обусловлены в первую очередь способностью препаратов ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ). Неселективные НПВП, обладающие способностью подавлять активность ЦОГ как 1-го (ЦОГ-1), так и 2-го (ЦОГ-2) типа, оказывают мощный противоболевой эффект, однако их существенный недостаток заключается в ulcerогенном действии в отношении слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [11]. Риск поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрастает при наличии факторов риска, таких как перенесенная ранее язвенная болезнь желудка, пожилой возраст, одновременный прием нескольких НПВП или кортикостероидов, длительный курс лечения, курение [12].

В связи с особенностями фармакологических свойств селективные НПВП, ингибирующие преимуще-

ственно ЦОГ-2, намного безопаснее в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Однако вследствие угнетения выработки простагландина PGI_2 и отсутствия влияния на синтез тромбосана они способны увеличивать риск тромботических осложнений, вызывать повышение системного артериального давления, оказывать нефротоксическое действие [13]. Указанные побочные эффекты в различной степени присущи различным представителям селективных ингибиторов ЦОГ-2; наблюдаются они, как правило, при длительных курсах лечения.

Одним из представителей группы неселективных ингибиторов ЦОГ является кетопрофен (кетонал), представляющий собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана преимущественно с S-энантиомером. Благодаря способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 кетопрофен значительно угнетает синтез простагландинов. Помимо этого, препарат обладает выраженной антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, вызывающих повреждение тканей при хроническом воспалении. Вследствие его применения снижается выделение цитокинов, угнетается активность нейтрофилов. Представляет интерес тот факт, что вследствие угнетения синтеза тромбосана А-2 в тромбоцитах кетопрофен способен оказывать некоторое антиагрегантное действие, которое в отличие от ацетилсалициловой кислоты характеризуется обратимостью, и функции тромбоцитов и агрегация восстанавливаются в течение 24 ч.

Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, кетонал, вводимый в терапевтических дозах (0,5–5,0 мг/кг) парентерально или интратекально крысам, у которых травмой конечности моделировался болевой синдром, вызывал достаточно быстрое и достоверное уменьшение выраженности ноцицептивной боли [14]. Вследствие устранения боли поведение животных становилось более спокойным, в процессах повседневной активности исчезало щажение пораженной конечности. Введение препарата не влияло на реакцию животных на термические и механические раздражители, не достигающие болевой интенсивности. Результаты эксперимента позволили авторам констатировать, что, кетопрофен обладает высокой эффективностью именно в отношении ноцицептивного болевого синдрома, который характеризуется модальной специфичностью — угнетением поведения, обусловленного болевыми ощущениями и незначительным влиянием на стимулы другой модальности.

Другой важной особенностью фармакологического спектра эффектов кетопрофена является отсутствие его негативного влияния на костную и хрящевую ткань, а также на репаративные процессы в них. Данное свойство представляется достаточно ценным, если учитывать сведения о негативном влиянии многих селективных ингибиторов ЦОГ-2 на процессы репарации костной ткани, повреждающем действии на хрящевую ткань, особенно при длительном курсе терапии.

Вопрос влияния кетопрофена на костную ткань изучался в ходе экспериментального исследования. Экспериментальные животные (крысы) с травматическим поражением большеберцовой кости получали кетопрофен в дозе 1 мг/кг массы тела на протяжении 3–21 сут [15]. Авторы не обнаружили структурных изменений костной ткани, а также замедления процессов ее восстановления на протяжении указанного периода наблюдения, в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Кроме непосредственного воздействия на ЦОГ, кетопрофен регулирует синтез целого ряда интерлейкинов, обеспечивая нормализацию концентрации фактора некроза опухоли α , растворимого антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6 [16]. Исследователи отметили, что максимальный эффект в отношении указанных параметров был зарегистрирован у пациентов с выраженным противоболевым и противовоспалительным действием препарата. Также установлено, что введение кетопрофена больным с остеоартрозом не оказывает существенного влияния на активность металлопротеиназ в хрящевой ткани, также практически отсутствовало влияние на активность протеогликаназы и коллагеназы, в связи с чем индукция дегенеративного процесса в хрящевой ткани не развивалась.

В ходе многочисленных клинических исследований на протяжении длительного времени изучалась возможность применения кетопрофена в качестве средства купирования острого болевого синдрома, в частности у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. С целью оценки его эффективности в качестве противоболевого средства у больных, перенесших протезирование тазобедренного сустава, в условиях рандомизированного плацебоконтролируемого исследования наблюдались 60 пациентов [17]. Кетопрофен назначался в достаточно высокой суточной дозе (300 мг), препаратом сравнения служил парацетамол (4,0 г/сут), в качестве контролируемых показателей, помимо оценки интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), использовали дополнительное количество фентанила, которое требовалось пациентам для пребывания в состоянии комфорта. В ходе исследования было установлено, что назначение кетопрофена на 22 % снижает потребность в фентаниле по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p < 0,05$), и на 28 % – по сравнению с получавшими парацетамол ($p < 0,05$). По мнению исследователей, количество побочных эффектов оказалось минимальным во всех группах, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В другое исследование, посвященное эффективности применения кетопрофена в качестве обезболивающего средства у больных, перенесших обширное хирургическое вмешательство на голове и/или шее, было включено 60 пациентов [18]. Исследование носило характер слепого, рандомизированного, контролируемого. Больные основной группы получали кетопрофен по

100 мг 3 раза в сутки на протяжении 72 ч после операции, а пациенты группы сравнения в аналогичном режиме получали метамизол по 2,5 г/сут. Помимо интенсивности боли (оценивалась по ВАШ), регистрировалось количество трамадола, принимаемого в качестве дополнительного обезболивающего препарата. Интенсивность противоболевого эффекта препаратов в первые сутки оказалась идентичной, тогда как в последующем устранение боли оказалось достоверно более выраженным у получавших кетопрофен ($p < 0,05$), о чем свидетельствовали как результаты оценки по ВАШ, так и снижение потребности в дополнительном приеме трамадола.

Значительный материал позволил провести метаанализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований [19]. В анализ были включены результаты 14 рандомизированных клинических исследований, в которых под наблюдением находились 968 пациентов, получавших кетопрофен по 25–50 мг 3 раза в сутки и 520 больных, получавших плацебо. Имевшийся болевой синдром был обусловлен оперативными вмешательствами стоматологического, гинекологического, ортопедического, абдоминального профиля.

Авторы метаанализа установили, что для того, чтобы на 50 % уменьшить интенсивность боли на протяжении 4–6 ч у больных, перенесших ортопедическое вмешательство, при приеме 12,5 или 100,0 мг/сут необходимо пролечить 3,3 и 2,4 пациента соответственно (number need to treat – NNT). У больных, перенесших удаление зуба, показатель NNT составил 2,4 для дозы в 12,5 мг и 1,6 для дозы в 100 мг. Применение кетопрофена позволило достоверно уменьшить количество дополнительных принимаемых противоболевых средств. Стабильный противоболевой эффект регистрировался на протяжении в среднем 5 ч после приема стандартной лекарственной формы кетопрофена. Авторы подавляющего большинства исследований отметили хорошую переносимость препарата при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Полученные результаты анализа позволяют считать кетопрофен адекватным препаратом для устранения острой послеоперационной боли, эффективность которого сопоставима с таковой стандартных, широко применяемых в практике НПВП. Так, отмечено, что противоболевая эффективность кетопрофена (50–100 мг/сут) для устранения умеренной или интенсивной послеоперационной боли аналогична таковой ибупрофена (NNT = 2,5 при суточной дозе 400 мг) и диклофенака (NNT = 2,7 при суточной дозе 50 мг).

Интересно также, что применение кетопрофена в различных суточных дозах (200 и 300 мг) у пациентов с травматическими и нетравматическими поражениями костей и суставов не позволило установить более высокую эффективность назначения высокой дозы препарата [20].

В 2009 г. в Великобритании был проведен масштабный опрос хирургов о применении противоболевых препаратов в послеоперационном периоде [21]. Всего

КЕТОНАЛ®

кетопрофен

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

- мощный обезболивающий эффект¹
- высокая скорость действия*²
- бережное отношение к сердцу, печени и желудку³⁻⁵
- многообразии форм для лечения любого вида боли⁶



ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО МНОГООБРАЗИЮ ФОРМ

Эпизодическая острая боль, травмы, сильная степень выраженности

100 мг ампулы

150 мг дуо

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

← эпизодическая боль

Хроническая боль, травмы, сильная степень выраженности

100 мг ампулы

150 мг дуо

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

→ хроническая боль

▲ сильная боль

▼ слабая боль

Эпизодическая острая боль, легкая и средняя степень выраженности

100 мг свечи

100 мг таб.

50 мг капс.

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

Хроническая боль, легкая и средняя степень выраженности

150 мг дуо

150 мг таб.

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

© Novartis company

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

SANDOZ

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

ЛИТЕРАТУРА. 1. Шостак Н.А. и др. Применение Кетонала для лечения острого приступа подагры. Русский медицинский журнал, том 14, № 6: 2.4. 2. Пиковский В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал® (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. 2004; Вестник интенсивной терапии; 2: 44-45. 3. Кардиобезопасность: адаптировано по Helin-Salmivaara A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J. 2006 Jul; 27 (14): 1657-63. 4. Гепатобезопасность: адаптировано по Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Sep. 20. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. [Epub ahead of print]. 5. Гастробезопасность: адаптировано по Helin-Salmivaara A. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population; Scandinavian Journal of Gastroenterology, Jan 2007, Vol. 42, No. 8: 923-3. 6. Инструкция по применению препарата Кетонал® (капсулы, таблетки, свечи, в/м и в/в инъекции).

* От 12 минут после применения внутримышечно, через 20-30 минут после перорального приема (2, 6).

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

было проанализировано 189 заполненных анкет. Оказалось, что кетопрофен, наряду с диклофенаком, кеторолаком и ибупрофеном оказался наиболее часто используемым препаратом (7 %), применяемым для устранения послеоперационного болевого синдрома.

Проведено изучение влияния кетопрофена на состояние показателей системы гемостаза. Больным, которым планировалась экстракция 3-го нижнего моляра, до операции и непосредственно после нее вводился кетопрофен по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней [22]. Было установлено, что применение препарата не сопровождалось достоверными изменениями таких показателей, как количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, время ретракции сгустка и протромбиновое время. Полученные данные позволяют рассматривать кетопрофен как препарат, который оказывает минимальное воздействие на систему гемостаза.

В ходе фармакоэкономического исследования изучалась проблема стоимости обезболивания в послеоперационном периоде. Оказалось, что наилучшими показателями обладает комбинация ацетаминофена и кодеина (\$65,23), обеспечивающая удовлетворительное купирование болевого синдрома до приемлемого уровня [17]. Вместе с тем добавление к указанной комбинации кетопрофена, хотя и увеличивало стоимость лечения (\$238,31), однако давало существенный прирост в качестве и сроках устранения болевых ощущений. По мнению авторов, указанная способность препарата обязательно должна рассматриваться при выборе тактики устранения болевого послеоперационного синдрома с учетом дополнительной возможности кетопрофена.

Серьезную проблему представляет возможность применения того или иного лекарственного препарата у кормящих женщин. Изучению данной проблемы при назначении кетопрофена было посвящено соответствующее исследование: в послеродовом периоде оценивали обезболивающий эффект кетопрофена и определяли концентрацию препарата в грудном молоке [23]. Было установлено, что при назначении кетопрофена в дозе 100 мг 2 раза в сутки концентрация в молоке составила $53,0 \pm 37,0$ нг/мл, т. е. ребенок с молоком матери может получить в сутки $7,0 \pm 3,2$ мкг препарата. Авторы заключают, что с учетом относительно невысокой концентрации в плазме кетопрофен может быть использован у рассматриваемого контингента больных при минимальном риске развития побочных эффектов.

Опыт применения кетопрофена у больных с различными ревматологическими заболеваниями (остеоартрозом, ревматоидным артритом), некоторыми другими патологическими состояниями в настоящее время накоплен и отечественными исследователями [24, 25]. Клиническая эффективность применения препарата была подтверждена эндоскопическими исследованиями, которые продемонстрировали отсутствие негативного влияния препарата на состояние суставной хрящевой ткани. Кроме того, авторы

проведенных исследований отмечают достаточную эффективность препарата и его хорошую переносимость пациентами при достаточно длительных сроках терапии [26].

Проблема частоты и характера побочных эффектов кетопрофена изучалась весьма подробно, при этом была установлена хорошая переносимость препарата как при кратковременном, так и при длительном приеме. Так, анализ результатов применения кетопрофена в суточной дозе 200 мг на протяжении 1 мес у 19 800 больных в возрасте старше 60 лет с остеоартрозом свидетельствует о том, что отличная переносимость препарата имела место у 60,8 % пациентов, а неудовлетворительная только у 5,1 % [27]. Различной выраженности побочные эффекты были зарегистрированы у 15,3 % пациентов, однако только у 4,5 % они послужили основанием для прекращения терапии. Авторы не обнаружили достоверных отличий частоты побочных эффектов у пациентов молодого возраста и старших возрастных групп, также не было отмечено связи между частотой развития побочных эффектов и кумулятивной дозой.

Хорошая переносимость кетопрофена и низкая частота побочных эффектов были продемонстрированы и в более поздних исследованиях [28, 29]. Важно, что побочные эффекты применения кетопрофена, как правило, не тяжелые и имеют обратимый характер. Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности кетопрофена, в которое было включено 823 пациента (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет продемонстрировало, что после 12-месячного курса терапии 63,3 % больных продолжали принимать препарат [29]. В рассматриваемом контингенте больных только у 1,7 % имело место клинически значимое поражение ЖКТ, что оказалось достоверно ниже, чем при приеме других неселективных НПВП (24 %). В цитируемом исследовании ни у кого из больных не было зарегистрировано других тяжелых побочных эффектов (токсический гепатит, нарушение кроветворения, синдромы Лайела и Стивенса—Джонсона). В этой связи необходимо отметить, что одновременное с кетопрофеном применение гастропротекторов не уменьшает выраженности противоболевого эффекта препарата. Указанное свойство кетопрофена дает основания разрабатывать комбинированный препарат включающий омепразол [30].

Высокая эффективность кетопрофена при различных острых болевых синдромах и хорошая переносимость препарата послужили основанием для проведения исследований возможности его применения при БНС. Так, в рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование, посвященное сравнительному изучению эффективности и переносимости диклофенака (75 мг 2 раза в сутки) и кетопрофена (50 мг 2 раза в сутки) было включено 370 пациентов с острой болью в спине. Препараты вводились внутримышечно (в/м) на протяжении 2 дней. Оба препарата за короткий срок продемонстрировали достаточно высокую

эффективность, однако кетопрофен характеризовался существенно лучшей переносимостью [31].

Положительные результаты многочисленных исследований, посвященных изучению возможности и безопасности применения кетопрофена в неврологической клинике, позволили рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника и периартикулярных тканей [32]. Проведенное открытое сравнительное исследование эффективности применения кетопрофена с целью устранения острой боли в спине продемонстрировало высокую эффективность препарата, назначавшегося в амбулаторных условиях [25]. Положительный эффект, носивший достоверный характер, регистрировался начиная с 4–5-го дня лечения и достигал своего максимума к 10–14-м суткам. Побочные эффекты в виде гастралгии, изжоги, ощущения тяжести в животе имели место у 5,4 % наблюдавшихся пациентов. Ни у одного из них проведение гастроскопии не выявило поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время разработана новая лекарственная форма кетопрофена — кетонал дуо. Особенностью данных капсул является то, что каждая из них содержит 2 типа пеллет (гранул): стандартные (белые, содержат до 60 % от общего количества действующего вещества) и покрытые оболочкой (желтые, составляют 40 % от общего количества). В каждой капсуле содержится 150 мг кетопрофена (необходимо подчеркнуть, что действующее химическое вещество абсолютно одинаково в различных пеллетах, а скорость наступления эффекта обусловлена особенностями высвобождения препарата в ЖКТ). Препарат быстро высвобождается из белых пеллет и медленно — из желтых, что позволяет сочетать быстрое и пролонгированное действие.

Эффект начинает проявляться через 20 мин после приема капсулы и продолжается около 20 ч. Свойства указанной комбинированной формы препарата позволяют применять его однократно в течение суток. Замена традиционных капсул кетонала, содержащих 50 мг препарата и требующих 3-кратного приема в течение суток, на 1 капсулу кетонала дуо в течение дня (содержит эквивалентную дозу препарата) способна обеспечить лучший противоболевой контроль в течение суток при достаточной противовоспалительной активности и очевидном удобстве применения.

Эффективной формой лекарственных препаратов, традиционно широко применяемых при различных локальных болевых синдромах, обусловленных дегенеративными поражениями костной и хрящевой ткани, периартикулярных образований, являются трансдермальные системы, обеспечивающие локальную доставку действующего вещества непосредственно в область поражения. Применяемые с этой целью мази, кремы, гели продемонстрировали свою высокую эффективность при артрозах, остеоартрозах, БНС [33].

Несомненным достоинством трансдермальных лекарственных форм является минимальное системное действие по сравнению с другими путями введения препарата в организм (энтерально, парентерально) и, соответственно, снижение риска развития побочных эффектов [34, 35]. С учетом относительно небольшой глубины проникновения препаратов через кожные покровы достижение обезболивающего эффекта требует неоднократного нанесения в течение суток. Терапевтический эффект трансдермальных форм кетопрофена может быть повышен за счет одновременного проведения физиотерапевтических процедур [36].

Результаты метаанализа эффективности применения крема, содержащего кетопрофен (5 % препарата), свидетельствуют о том, что его применение более эффективно по сравнению с применением кремов с другими НПВП [37]. Результаты многочисленных наблюдений (в 6 исследованиях было включено более 500 пациентов) показали, что частота наступления положительного эффекта после недельного курса терапии максимальной оказалась именно у больных, пользовавшихся кремом с кетопрофеном. Значение NNT у этих пациентов составило 2,6, тогда как, например, у крема с индометацином — 10,0, ибупрофеном — 4,1.

Рассматривая особенности фармакокинетики кетопрофена, необходимо отметить, что при приеме внутрь и при ректальном введении препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме при приеме внутрь достигается через 1–5 ч (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном введении — через 45–60 мин, при в/м введении — через 20–30 мин, при в/в введении — через 5 мин. На 99 % кетопрофен связывается с белками плазмы. Вследствие выраженной липофильности препарат быстро проникает через гематоэнцефалический барьер; в спинномозговой жидкости сохраняется от 2 до 18 ч. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация через 4 ч после приема превышает таковую в плазме.

Метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой, в меньшей степени — за счет гидроксирования. Выводится главным образом почками и в значительно меньшей степени через кишечник. Период полувыведения кетопрофена из плазмы после приема внутрь составляет 1,5–2,0 ч, после ректального введения — около 2,0 ч, после в/м введения — 1,27 ч, после в/в введения — 2,0 ч. Кетопрофен характеризуется хорошей переносимостью, клинически значимые побочные эффекты при его применении встречаются нечасто.

Таким образом, на сегодняшний день данные об эффективности и переносимости кетопрофена свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов с БНС. Вполне обосновано применение различных форм кетопрофена, как пероральных (в том числе кетонал дуо для достижения быстрого и стойкого на протяжении суток эффекта), так и трансдермальных (гель и крем).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians and the American College of Physicians/American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
2. Luo X., Pietrobon R., Sun S. et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004; 29:79–86.
3. Luo X., Pietrobon R., Sun S. et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004;29:79–86.
4. Chiu T., Leung A., Lam P. Neck pain in Hong Kong: a telephone survey on consequences and health service utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21):E1088–95.
5. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002.
6. Montero-Marin J., Garcia-Campayo J., Fajo-Pascual M. et al. Sociodemographic and occupational risk factors associated with the development of different burnout types: the cross-sectional university of Zaragoza study. *BMC Psychiatry* 2011;11:49–56.
7. Никифоров А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. 256 с.
8. Крылов В.В., Гринь А.А. О грыжах межпозвонковых дисков и результатах лечения больных с этой патологией. *Consilium medicum* 2009;11(9): 5–10.
9. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром. РМЖ. Неврология 2012;8;1902–8.
10. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань, 2010. 272 с.
11. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
12. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 143 с.
13. Johnell K., Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 2008;28(11):687–95.
14. Spofford C., Ashmawi H., Subieta A. et al. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009;109(6):1992–9.
15. Matsumoto M., De Oliveira A., Ribeiro Jr. P. et al. Short-term administration of non-selective and selective COX-2 NSAIDs do not interfere with bone repair in rats. *J Mol Histol* 2008;39(4):381–7.
16. Walker J., Sheather B., Carmody J. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of "responder" and "nonresponder". *Arthritis Rheum* 1987;11:1944–54.
17. Secoli S., Padilha K., Litvoc J. Cost-effectiveness analysis of the analgesic therapy of postoperative pain. *Rev Lat Am Enfermagem* 2008;16(1):42–6.
18. Jovic R., Dragicevic D., Komazec Z., Sabo A. Ketoprofen is superior to metamizole in relieving postoperative pain after head and neck tumor operation. *J BUON* 2008;13(4):519–23.
19. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007355.
20. Riou B., Plaisance P., Lecomte F. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; doi: 10.1111/j. 1472-8206.2012.01072.x. [Epub ahead of print].
21. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheumatol* 1989;83:21–7.
22. Naclério-Homem M., Deboni M., Rapoport A., Chin V. Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars. *Quintessence Int* 2009;40(4):321–5.
23. Jacqz-Aigrain E., Serreau R., Boissinot C. et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):815–8.
24. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые аспекты применения в ревматологической практике. *Рос ревматол* 1999;3:8–14.
25. Федин А.И., Батышева Т.Т., Винецкий Я.Я., Козлов М.Ю. Кетонал в лечении острых дорсалгий. *Леч нервн бол* 2002;2(7):27–9.
26. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Науч-практ ревматол* 2001;1:47–52.
27. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheumatol* 1989;83:21–7.
28. Kopečná E., Deščíková V., Vlček J., Mladá J. Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005–2009. *Int J Clin Pharm* 2011;33(4):683–9.
29. Johnell K., Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 2008;28(11):687–95.
30. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig* 2012;32(4):221–33.
31. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007;27(8):533–43.
32. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
33. Mason L., Moore R., Edwards J. et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004;5:10.
34. Hussain A., Khan G., Shah S. et al. Development of a novel ketoprofen transdermal patch: effect of almond oil as penetration enhancers on in-vitro and ex-vivo penetration of ketoprofen through rabbit skin. *Pak J Pharm Sci* 2012;25(1):227–32.
35. Fulga I., Lupescu O., Spiricu T. Local tolerability and effectiveness of Ketospray® 10% cutaneous spray solution. *Panminerva Med* 2012;54(1 Suppl 4):23–33.
36. Herwadkar A., Sachdeva V., Taylor L., Silver H. Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen. *Int J Pharm* 2012;423(2):289–96.
37. Lin J., Zhang W., Jones A. et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38159.639028.7C (published 30 July 2004).

Электромиография в диагностике радикулопатий

А.А. Рогожин, Ф.И. Девликамова

Кафедра неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская ГМА» МЗ РФ

Контакты: Фарида Ильдусовна Девликамова fdevlikamova@mail.ru

Рассматриваются методы нейрофизиологической диагностики радикулопатий — игольчатой электромиографии, исследования моторных и сенсорных нервов, F-волн и H-рефлекса. Представлены данные по чувствительности используемых методов. Приведены рекомендации врачам-нейрофизиологам с учетом особенностей различных методов и интерпретации результатов.

Ключевые слова: радикулопатия, плексопатия, боль в спине, боль в шее, электромиография, игольчатая электромиография, электромиография паравerteбральных мышц, скорость проведения по нерву, алгоритм электромиографического исследования, денервационно-реиннервационный процесс, скорость проведения, поздние ответы, F-волна, H-рефлекс

Electromyography in the diagnosis of radiculopathies

A.A. Rogozhin, F.I. Devlikamova

Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

The paper considers techniques for the neurophysiological diagnosis of radiculopathies, such as needle electromyography, motor and sensor nerve, F-waves, and H-reflex studies. Data on the sensitivity of the used methods are presented. Recommendations for neurophysiologists are given with regard to the specific features of different methods and the interpretation of results.

Key words: radiculopathy, plexopathy, back pain, neck pain, electromyography, needle electromyography, paravertebral muscle electromyography, nerve conduction velocity, electromyographic examination algorithm, denervation/reinnervation process, conduction velocity, late responses, F-waves, H-reflex

Введение

Боль в шее и пояснице на сегодня является одной из самых частых причин обращения к врачу. Большое число пациентов направляется к врачам-нейрофизиологам для исключения или подтверждения повреждения спинномозгового корешка (СМК) на шейном и поясничном уровне. При этом около 7 % пациентов с острой болью в пояснице имеют повреждение СМК или неврологические осложнения стеноза позвоночного канала. Перед нейрофизиологом встает необходимость проведения достаточно сложного набора исследований, несмотря на то что многие из пациентов не имеют четкой клинической картины радикулопатии, поскольку результат исследования влияет на терапию пациента. В связи с этим от нейрофизиолога требуется понимание патофизиологии радикулопатии и применения методов, соответствующих ситуации [1].

Наиболее частой причиной развития радикулопатии служат дегенеративные изменения позвоночника, такие как грыжа диска, спондилез, спондилоартроз, спондилолистез и утолщение желтой связки. К другим причинам, имеющим некомпрессионные механизмы повреждения, относятся инфекции, воспаление, опухоли и сосудистые поражения. Сдавление СМК может ограничиваться локальной демиелинизацией на начальных/легких стадиях компрессии либо приводить к аксональному поражению при более грубом воздействии. Принято считать, что сла-

бомиелинизированные волокна меньше страдают при компрессии по сравнению с более миелинизированными. Вместе с тем описано, что при радикулопатиях возможно более выраженное повреждение С-волокон по сравнению с А-дельта-волокнами [2]. В соответствии с этим нейрофизиологическая картина будет различаться, а выбор адекватного метода исследования представляется достаточно значимым для диагностики радикулопатии.

В 1999 г. Американской ассоциацией электродиагностической медицины (ААЕМ) был рекомендован следующий алгоритм электромиографического (ЭМГ) исследования при подозрении на радикулопатию на шейном уровне.

Игольчатое ЭМГ-исследование по меньшей мере 1 мышцы миотомов С5, С6, С7, С8 и Th1 на пораженной руке. Исследование параспинальной мышцы на 1 или более уровнях в зависимости от клинической картины (за исключением пациентов с ламинэктомией на шейном уровне с задним доступом). При подозрении на поражение определенного корешка или в случае обнаружения отклонений при использовании вышеописанного подхода необходимо:

а) исследовать 2 мышцы, иннервируемые предположительно поврежденным корешком, но разными нервами;

б) продемонстрировать нормальную картину в мышцах выше и ниже лежащего миотома.

Также должен быть исследован как минимум 1 двигательный и 1 чувствительный нерв, на пораженной стороне для исключения нейропатии от сдавления или полинейропатии.

В дополнение при выявлении отклонений по данным игольчатой ЭМГ возможно исследование 1 или большего количества мышц на противоположной стороне для исключения двусторонней радикулопатии или для дифференциации полинейропатии, болезни мотонейронов, повреждения спинного мозга или других нервно-мышечных заболеваний [3].

В 2010 г. Американская ассоциация нервно-мышечной и электродиагностической медицины (AANEM) выпустила руководство по применению нейрофизиологических методов исследования пациентов с пояснично-крестцовыми радикулопатиями. В заключении указывается, что у пациентов с предполагаемой пояснично-крестцовой радикулопатией в постановке диагноза могут помочь следующие исследования:

а) игольчатая ЭМГ мышц нижних конечностей (уровень рекомендации В);

б) игольчатая ЭМГ паравертебральных мышц при поясничной радикулопатии (уровень рекомендации В);

в) исследование Н-рефлекса при радикулопатии S1 (уровень рекомендации С).

При оценке других методов отмечено, что исследование F-волн с малоберцового и большеберцового нервов обладает низкой чувствительностью. Не было сделано окончательного заключения о возможности применения:

а) дерматомных/сегментарных соматосенсорных вызванных потенциалов с дерматомов L5 или S1;

б) исследования паравертебральных мышц при крестцовой радикулопатии;

в) исследования двигательных вызванных потенциалов со стимуляцией корешков [4].

Предлагаемые алгоритмы позволяют минимизировать возможные ошибки, но не всегда полностью применимы на практике в странах СНГ, где оценка игольчатой ЭМГ всегда проводится с количественным анализом потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и занимает значительное время.

Необходимо помнить, что диагноз радикулопатии остается клиническим и формально не требует проведения нейрофизиологической диагностики. К ЭМГ часто прибегают в случае затруднений в клинической диагностике, при необходимости проведения дифференциального диагноза радикулопатии и поражения периферического нерва или плексопатии, при выявлении сопутствующей патологии, а также в случае медико-социальной экспертизы. В последнем случае нередко требуется индивидуальная программа исследования в зависимости от поставленной перед нейрофизиологом задачи. В связи с этим возникает необходимость более детальной оценки применяющихся нейрофизиологических

методов диагностики, в том числе с позиций их клинической интерпретации.

Игольчатая ЭМГ

В течение более 50 лет считается, что подтверждением поражения СМК служат патологические изменения в соответствующем миотоме, выявленные по данным игольчатой ЭМГ. В первые десятилетия использования игольчатой ЭМГ сообщалось о чувствительности данного метода более чем в 90 % случаев [5]. В дальнейшем опыт отечественных и зарубежных исследователей позволил говорить о чувствительности игольчатой ЭМГ при радикулопатии в пределах 50–80 % [6–10]. Таким образом, у значительной части пациентов поражение СМК не подтверждается данными игольчатой ЭМГ. С точки зрения патофизиологии это может объясняться сохраненной функцией аксонов, когда поражение корешка ограничивается демиелинизацией. Данное состояние по классификации Седдона является нейропраксией, не сопровождается классической денервацией и реиннервацией, так как не приводит к Валлеровскому перерождению и длится от нескольких часов до нескольких месяцев (в среднем 6–8 нед). Тем не менее, игольчатая ЭМГ остается наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики радикулопатии, протекающей с повреждением аксонов СМК.

Игольчатая ЭМГ позволяет выявить денервацию и/или реиннервацию в соответствующем миотоме. К признакам денервации относят усиление активности во время введения электрода и спонтанную активность мышечных волокон. При этом первым по времени появления является усиление активности во время введения, за которым следуют потенциалы фибрилляций (ПФ), затем положительные острые волны (ПОВ) [8, 9, 11, 12]. Возникновение ПФ отражает нестабильность мембран денервированных мышечных волокон. Важно учитывать, что для развития изменений в мембране мышечного волокна, приводящих к генерации ПФ, требуется сочетание следующих факторов: повреждения аксона и достаточного времени от момента повреждения, а также конкретного места повреждения нервных структур. Появление ПФ наступает тем ранее, чем дистальнее поражен нерв. Так, в паравертебральной мускулатуре ПФ появляются через 7 дней после поражения корешка. В мышцах конечностей они чаще возникают не ранее чем через 2 нед, а у некоторых пациентов через 4–6 нед [12]. В связи с этим игольчатая ЭМГ пациентам с предполагаемой компрессией СМК должна проводиться не ранее чем через 3 нед после дебюта заболевания [12]. ПФ при радикулопатии могут сохраняться в паравертебральной мышце в течение 6 нед, в то время как в дистальных мышцах – от 12 до 24 мес и дольше, пока не завершится процесс реиннервации [1, 13]. В связи с ранней реиннервацией в проксимальных мышцах ПФ чаще выявляются в ди-

стальных мышцах [8], что следует учитывать при оценке результатов исследования, проведенного через несколько месяцев после дебюта радикулопатии. Более ранняя регистрация ПФ и последующее быстрое появление ПОВ являются прогностически неблагоприятным признаком [9]. Была показана высокая достоверность диагностики радикулопатии на основании усиления активности введения и регистрации ПФ [14]. Однако степень достоверности результатов прямо зависит от опыта специалиста по ЭМГ [14, 15].

Спонтанная активность двигательных единиц – потенциалы фасцикуляций (ПФЦ) регистрируются при радикулопатии только в пределах 1 миотома и также являются маркером повреждения корешка, а не мотонейрона. Однако ПФЦ иногда обнаруживаются и у здоровых лиц, особенно в икроножных мышцах. Поэтому выявление ПФЦ только в икроножной мышце не следует рассматривать как однозначный признак поражения корешка S1 [16].

При произвольном напряжении мышцы небольшой силы игольчатым электродом удается зарегистрировать ПДЕ. Изменение числа мышечных волокон в двигательной единице и плотности их распределения приводит к изменению формы ПДЕ. Так, при реиннервации в результате увеличения числа мышечных волокон, иннервируемых 1 мотонейроном, появляются ПДЕ увеличенной амплитуды и длительности [17]. ЭМГ игольчатыми электродами позволяет выявить изменения параметров ПДЕ через несколько недель или месяцев после дебюта радикулопатии. Повышение плотности мышечных волокон также отражается в увеличении числа турнов ПДЕ [18]. Имеются сведения, что у пациентов с радикулопатией полифазные потенциалы могут быть единственным патологическим признаком [19].

Количественный анализ ПДЕ при радикулопатии обнаруживает смещение гистограммы распределения ПДЕ по длительности вправо (по старой ЭМГ-классификации – ПА или ППБ стадии денервационно-реиннервационного процесса (ДРП) [20]). Однако часто не только средняя длительность, но и гистограмма распределения ПДЕ у пациентов с радикулопатией остаются в границах нормальных значений, а изменения касаются только увеличения амплитуды ПДЕ в пределах одного миотома [9, 16, 21]. Необходимо подчеркнуть, что наличие нормальной средней длительности ПДЕ в исследуемой мышце не говорит об отсутствии в ней реиннервационных изменений, о наличии которых свидетельствует повышение амплитуды потенциалов.

Таким образом, основным ориентиром при ЭМГ-диагностике радикулопатии служит выявление изменений в пределах 1 миотома. Изменения касаются любого из следующих признаков денервации (ПФ или ПОВ) и/или реиннервации: увеличение длительности и амплитуды ПДЕ либо увеличение числа полифазных ПДЕ, а также регистрация ПФЦ. Перечисленные

ЭМГ-феномены могут наблюдаться изолированно, но часто предстают в самых разнообразных комбинациях, что очередной раз показывает их неспецифичность. Игольчатая ЭМГ в диагностике радикулопатий является методом инструментальной топической диагностики поражения нервной системы. Основная задача нейрофизиолога – сопоставить обнаруженные ЭМГ-изменения с анатомией исследуемой области и определить, поражен корешок ли, нерв или сплетение.

В связи с этим необходимо рассмотреть возможности и ограничения использования игольчатой ЭМГ паравертебральных мышц. Очевидно, что обнаружение изменений в паравертебральной мускулатуре, иннервируемой задними ветвями спинномозговых нервов, отличает радикулопатию от плексопатии, что для топической диагностики делает исследование паравертебральных мышц необходимым. Тем не менее следующие факты свидетельствуют о снижении ценности их исследования. Признаки денервации в паравертебральных мышцах на поясничном уровне в виде ПФ и ПОВ обнаруживаются в 14–48 % случаев [22–25]. В шейном отделе среди 66 здоровых добровольцев у 12 % выявлялись ПОВ на уровне C5/6 и C6/7 [26]. Вовлечение паравертебральной мышцы не позволяет говорить о повреждении конкретного корешка в связи с перекрестной иннервацией как латеральных, так и медиальных паравертебральных мышц (в иннервации мышцы на одном уровне принимают участие 3–6 сегментов) [27, 28].

Отсутствие изменений по данным игольчатой ЭМГ у пациентов с клиникой радикулопатии может объясняться изолированной демиелинизацией СМК либо слишком ранним обследованием (например, ранее 2 нед у большинства пациентов). При демиелинизации корешка двигательные и чувствительные симптомы выпадения не сопровождаются атрофическими изменениями мышц, и при игольчатом ЭМГ-исследовании не обнаруживается текущий денервационный процесс. Маловероятно, что данное состояние может длиться более 6–8 нед: при более длительном течении значительно возрастает вероятность присоединения поражения аксонов и, соответственно, выявления изменений при ЭМГ.

Игольчатая ЭМГ позволяет ориентировочно судить о давности поражения СМК. По истечении 2 нед на фоне нормальных параметров ПДЕ будет выявляться усиление активности введения электрода, к которой в дальнейшем присоединится спонтанная активность (ПФ, ПОВ). По прошествии 6–8 нед будут выявляться изменения параметров ПДЕ, отражающие появление реиннервации. Сочетание признаков реиннервации и спонтанной активности говорит о хроническом процессе, отсутствие спонтанной активности – о резидуальных изменениях.

Исследование проводящей функции нервов

Несмотря на высокую чувствительность игольчатой ЭМГ, имеются практические и теоретические

обоснования использования в диагностике дополнительных электрофизиологических методов. В частности, требуется исключение патологических изменений двигательных единиц, связанных с полинейропатией или фокальным поражением нерва [29, 30]. В связи с этим обследование часто включает в себя исследование проводимости нервов, которое позволяет оценить как двигательные, так и чувствительные волокна. Основной целью является дифференциальная диагностика поражения корешка и поражения нерва, а также выявление сопутствующей патологии. Несомненным плюсом данной методики является ее неинвазивность. Во время исследования проводится электрическая стимуляция нерва в нескольких точках с регистрацией ответа с 1 из иннервируемых данным нервом мышцы. Обычно ответ регистрируется с наиболее дистальной мышцы, что позволяет исследовать нерв на большей протяженности. При исследовании моторных волокон оцениваются амплитуда М-ответа и скорость распространения возбуждения (СРВ) по нерву. М-ответ является следствием алгебраической суммации потенциалов всех мышечных волокон исследуемой мышцы, и снижение его амплитуды при радикулопатии отражает уменьшение числа мышечных волокон, участвующих в генерации М-ответа, вследствие нарушения проведения по части аксонов на уровне пораженного корешка. СРВ зависит от сохранности миелиновой оболочки нерва, повреждение которой приводит к замедлению скорости проведения импульса по нерву. Необходимо отметить, что повреждение миелина можно выявить только между 2 точками стимуляции нерва. Таким образом, повреждение миелиновой оболочки корешка не может быть обнаружено при исследовании проводимости нерва, а выявление блоков проведения или замедления СРВ будет свидетельствовать о поражении нерва, что, тем не менее, не исключает одновременного поражения и СМК.

Исследование моторных волокон является мало-чувствительным методом диагностики радикулопатии. Отклонения, выявляемые при исследовании моторных волокон, также как и изменения при игольчатой ЭМГ, зависят от того, будут поражены аксоны СМК или только миелиновая оболочка. При изолированном поражении миелина, несмотря на наличие двигательных и чувствительных симптомов выпадения амплитуда М-ответа останется нормальной, так как нерв дистальнее точки поражения сохраняет способность к возбуждению всех волокон и его стимуляция будет приводить к активации всех волокон исследуемой мышцы. Повреждение аксонов СМК обычно приводит к гибели небольшой фракции нерва, в то время как для достоверного выявления снижения амплитуды М-ответа необходима гибель около 50 % аксонов [12]. Кроме того, снижение амплитуды М-ответа возникает через определенный промежуток времени (около 3 нед).

Снижение амплитуд сенсорных ответов возникает при поражении сенсорных аксонов или нейронов спинномозговых узлов (СМУ). При поражении СМК, несмотря на возникновение чувствительных нарушений, нейроны СМУ не повреждаются и амплитуда сенсорного ответа не меняется. Нормальная амплитуда ответов сенсорных волокон нервов является признаком, отличающим постганглионарное (сплетение, нерв) от преганглионарного (мотонейрон, корешок) повреждения. Тем не менее у части пациентов с радикулопатиями L5 и S1 наблюдалось снижение амплитуды или отсутствие сенсорных ответов малоберцового и икроножного нерва [16]. Это объясняется гибелью нейронов СМУ. Известно, что в позвоночном канале находится примерно 3–4 % СМУ L3, 4; 11–38 % СМУ L5 и примерно 71 % СМУ S1 [31, 32]. СМУ на шейном уровне также могут находиться проксимальнее межпозвоночного отверстия, хотя и значительно реже [33]. При этом необходимо помнить, что у каждого 4-го пациента старше 60 лет в норме отсутствует сенсорный ответ поверхностного малоберцового нерва [34]. В большинстве случаев диссоциация в виде снижения амплитуды М-ответа при сохранности амплитуды сенсорного ответа соответствующего нерва свидетельствует в пользу радикулопатии, одновременное снижение М-ответа и сенсорного ответа — в пользу нейропатии или плексопатии.

Минимальный объем исследования включает по меньшей мере 1 моторный и 1 сенсорный нерв на стороне поражения. Выбор исследуемого нерва зависит от предполагаемого уровня радикулопатии: следует исследовать нерв, преимущественно состоящий из волокон пораженного корешка. При невозможности проведения игольчатой ЭМГ исследование проводимости нервов у части пациентов позволяет дифференцировать преганглионарный и постганглионарный уровень поражения. Нормальные параметры М-ответа и СРВ не исключают наличия радикулопатии, что особенно важно помнить у «экспертных» пациентов.

Исследование F-волн

Наличие демиелинизации СМК у значительной части пациентов можно подтвердить при помощи исследования поздних ответов, или F-волн. F-волна (F-ответ) — это вызванный непрямым супрамаксимальной стимуляцией нерва ответ мышцы, возникающий через десятки миллисекунд после М-ответа. F-волна является следствием антидромного возбуждения двигательных нейронов спинного мозга [35]. Для возникновения F-волны импульсу необходимо пройти по моторным волокнам антидромно к телам мотонейронов, чьи аксоны формируют исследуемый нерв, и ортодромно вернуться по двигательным волокнам к мышце. Таким образом, электрический импульс дважды проходит по поврежденному СМК, что теоретически повышает вероятность выявления отклонений от нормы при радикулопатии. Однако при кажущейся привлекательности данный метод имеет

несколько ограничений. Во-первых, каждый нерв формируется несколькими корешками, и повреждение только одного из них может не влиять на результаты исследования. Во-вторых, участок повреждения составляет малую часть от общей длины нерва и вносит небольшой вклад в изменения латентности F-волн. Имеются анатомические предпосылки к различной чувствительности метода при цервикальных и пояснично-крестцовых радикулопатиях. При исследовании верхних конечностей F-волны регистрируются с мышц миотомов С8, Т1 (мышца, отводящая большой палец кисти, и мышца, отводящая мизинец), в то время как 85 % шейных радикулопатий приходится на поражение корешков С6 и С7, что значительно снижает вероятность изменений параметров F-волн. Среди пояснично-крестцовых радикулопатий до 80 % приходится на поражение корешков L5 и S1, участвующих в проведении импульса при исследовании F-волн с короткого разгибателя пальцев и мышцы, отводящей большой палец стопы. Соответственно, вероятность выявления изменений F-волн значительно выше при пояснично-крестцовых радикулопатиях по сравнению с цервикальными. Основными параметрами F-волн, изменяющимися при радикулопатии, являются процент регистрации F-волн, латентность F-волн и хронодисперсия, т. е. разница минимальной и максимальной латентностей F-волны. Важно обращать внимание не только на абсолютные показатели, но и на асимметрию данных параметров справа и слева.

Нормальная частота регистрации F-волн зависит от исследуемой мышцы. Частота регистрации с мышцы, отводящей большой палец кисти (*n. medianus*), и мышцы, отводящей большой палец стопы (*n. tibialis*), обычно превышает 80 %, в то время как для короткого разгибателя пальцев (*n. peroneus*) нормальной может считаться частота 30–40 % [36].

Чувствительность исследования F-волн в диагностике радикулопатии L5 и S1 при оценке увеличения латентности или межсторонней асимметрии колеблется в пределах 50–80 %, т. е. соответствует чувствительности игольчатой ЭМГ [37, 38]. Чувствительность метода оказалась особенно высокой при радикулопатии S1. Оценка хронодисперсии F-волн значительно повышает чувствительность метода в отношении радикулопатий L5, S1. В то время как увеличение латентности или выпадение F-волн регистрировалось примерно у 40 % пациентов с радикулопатиями, патологическая хронодисперсия выявлялась у 76 % [39]. В другом исследовании у подобных пациентов с радикулопатией L5 и S1 чувствительность игольчатой ЭМГ составила 70 %, а чувствительность патологических изменений F-волн – 69 % [6, 40]. Сходные данные были получены и в ходе других исследований [41, 42]. Однако существует противоположная точка зрения, согласно которой диагностическая ценность исследования F-волн невелика. Считается, что F-волны часто остаются неизменными у пациентов с радикулопатиями, а в тех случаях,

когда изменения выявляются, они незначительны, так как у данных пациентов имеются и отклонения по данным игольчатой ЭМГ, которые позволяют более специфично установить диагноз [6, 43].

Особый интерес представляет использование F-волн в качестве нейрофизиологического подтверждения каудогенной перемежающейся хромоты. Было показано, что при исследовании F-волн у пациентов с узким позвоночным каналом и многоуровневым поражением пояснично-крестцовых корешков 3-минутное нахождение в положении стоя вызывает появление патологических отклонений, связанных преимущественно с увеличением хронодисперсии. У некоторых пациентов хронодисперсия увеличивалась до 8 мс [44]. Таким образом, исследование F-волн может быть использовано при оценке динамических изменений в нервных корешках [35, 45]. В нашей практике были единичные наблюдения пациентов с клинической картиной каудогенной перемежающейся хромоты на фоне грыжи межпозвонкового диска, значительно ограничивающей их трудоспособность. При этом игольчатая ЭМГ и рутинное исследование проводимости нервов и F-волн не выявляли отклонений от нормы. Единственным методом, позволившим подтвердить диагноз, было исследование F-волн после провокационных проб. Необходимо отметить, что в неврологическом статусе этих пациентов не выявлялось симптомов поражения корешков.

Несмотря на сообщения о высокой чувствительности метода в диагностике радикулопатий, наличие изменений F-волн является неспецифическим признаком, особенно при оценке нервов нижних конечностей. Данное исследование проводится всем пациентам с радикулопатиями, но является скорее дополнительным, а не ведущим методом. У «экспертных» пациентов данный метод с использованием провокационных проб может применяться для объективного подтверждения каудогенной перемежающейся хромоты.

Н-рефлекс

Н-рефлекс, также как и F-волна, относится к поздним ответам. Он был назван в честь Пола Гофмана, который в 1918 г. описал рефлекторный ответ мышц икры после электрического раздражения большеберцового нерва; данный ответ был сравним по латентности с ахилловым рефлексом. Афферентная часть Н-рефлекса состоит из быстропроводящих Ia волокон, пройдя по которым импульс переключается (вероятно, моносинаптически) на мотонейроны переднего рога. Эфферентную часть рефлекса составляют волокна α -мотонейронов. Таким образом, Н-рефлекс очень сходен с сухожильным рефлексом, вызываемым растяжением мышц, но в отличие от него не включает в себя активацию мышечных веретен. Это отличие может объяснять, почему в некоторых случаях Н-рефлекс регистрируется при отсутствии ахиллова рефлекса и наоборот.

Рутинно используется Н-рефлекс, вызванный при стимуляции большеберцового нерва, для оценки дуги ахиллова рефлекса. Он может быть исследован и на верхних конечностях, однако надежно регистрируется только при стимуляции срединного нерва с лучевого сгибателя запястья [12].

У пациентов с радикулопатией иногда выявляют снижение амплитуды, увеличение латентности или выпадение Н-рефлекса [46–48]. Исследование Н-рефлекса может оказаться важным для подтверждения радикулопатии на ранних стадиях (до развития денервационных и реиннервационных изменений в мышцах), а также у некоторых пациентов с неубедительными данными игольчатой ЭМГ.

Отклонения от нормы при вызывании Н-рефлекса со срединного нерва выявлялись у пациентов с радикулопатией С6 и С7. Из 25 пациентов у 11 Н-рефлекс отсутствовал на пораженной стороне, а у 6 из оставшихся 14 отмечена увеличенная латентность [49]. В другой работе сообщалось о высокой чувствительности и специфичности Н-рефлекса с лучевого сгибателя запястья при радикулопатии С6 – 86 % и 50 %, а при радикулопатии С7 – 86 % и 75 % соответственно. При этом у 54,5 % пациентов с нормальными данными

игольчатой ЭМГ Н-рефлекс позволял выявить отклонения от нормы [50].

При радикулопатии S1 отсутствие Н-рефлекса или асимметричное снижение амплитуды может быть обнаружено в 80–89 % подтвержденных хирургически или миелографически случаев [23, 51]. Также было показано, что при радикулопатии снижение амплитуды Н-рефлекса возникает раньше, нежели увеличение латентности [52].

Необходимо помнить, что при высокой чувствительности Н-рефлекс обладает низкой специфичностью и может изменяться при поражениях нервов, сплетений или спинного мозга [12].

В заключение следует еще раз отметить, что ЭМГ является методом подтверждения, но не методом исключения радикулопатии. Для диагностики может быть использована как игольчатая, так и стимуляционная ЭМГ, но чаще всего рекомендуется обследование с использованием всех методов. При этом выбор метода и объем исследования зависят от задачи, поставленной клиницистом перед нейрофизиологом. Специалист, отвечающий на поставленные вопросы, должен проводить исследование в минимальном и при этом достаточном для подтверждения диагноза объеме, стараясь минимизировать дискомфорт пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsao B. The Electrodiagnosis of cervical and lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin* 2007;25:473–94.
2. Zwart J.A., Sand T., Unsgaard G. Warm and cold sensory thresholds in patients with unilateral sciatica: C fibers are more severely affected than A-delta fibers. *Acta Neurol Scand* 1998;97:41.
3. American Association of Electrodiagnostic Medicine Practice parameter for needle electromyographic evaluation of patients with suspected cervical radiculopathy: summary statement. *Muscle Nerve* 1999;22(Suppl 8):209–11.
4. Cho S.C., Ferrante M.A., Levin K.H. et al. Utility of electrodiagnostic testing in evaluating patients with lumbosacral radiculopathy: An evidence-based review. *Muscle & Nerve* 2010;42:276–82.
5. Shea P.A., Woods W.W., Werden D.H. Electromyography in diagnosis of nerve root compression syndrome. *Arch Neuro Psychiatr* 1950;64:93–104.
6. Aminoff M.J. *Electrodiagnosis in clinical neurology* 4th Edition. New-York: Churchill Livingstone, 1999. 792 p.
7. Knutsson B. Comparative value of electromyographic, myelographic and clinical-neurological examination in the diagnosis of lumbar root compression syndromes. *Acta Orthop Scand* 1961;49 (Suppl):121–35.
8. Wilbourn A.J., Aminoff M.J. The electrodiagnostic examination in patients with radiculopathies. *Muscle Nerve* 1998;21:1621–31.
9. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Элетромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 370 с.
10. Розмарин В.Ш. Электрмиографическая диагностика вертеброгенного поражения пояснично-крестцовых корешков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 31 с.
11. Robinson L.R. Electromyography, magnetic resonance imaging, and radiculopathy: it's time to focus on specificity. *Muscle Nerve* 1999;22:149–50.
12. Levin K.H. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy. *Neurologic Clinics* 2002;20(2):397–421.
13. Wilbourn A.J., Aminoff M.J. *Radiculopathies. Clinical electromyography*, 2nd ed. [Ed. W.F. Brown, C.F. Bolton]. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1993; p.177–209.
14. Chouteau W.L., Annaswamy T.M., Bierner S.M. et al. Interrater reliability of needle electromyographic findings in lumbar radiculopathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(7):561–9.
15. Kendall R., Werner R.A. Interrater reliability of the needle examination in lumbosacral radiculopathy. *Muscle Nerve* 2006;34(2):238–41.
16. Fisher M.A. *Electrophysiology of radiculopathies. Clinical Neurophysiology* 2002;113:317–35.
17. Kimura J. *Electromyography. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Ed. F.A.Davis. Philadelphia, 1989. 2nd ed. 678 p.
18. Gilai A.N. Analysis of turns and amplitude in EMG Computer-Aided Electromyography and Expert Systems [Ed. J.E. Desmedt]. Elsevier Science Publishers B.V., 1989. Chapter 12. P. 143–160.
19. Waylonis G.W. Electromyographic findings in chronic cervical radicular syndromes. *Arch Phys Med Rehabil* 1968;49:407–12.
20. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. Казань, 1995. 206 с.
21. Коуэн Х., Брумлик Дж. Руководство по электромиографии и электродиагностике [пер. с англ.]. М.: Медицина, 1975. 192 с.
22. Levin K.H., Maggiano H.J., Wilbourn A.J. Cervical radiculopathies: comparison of surgical and EMG localization of single-root lesions. *Neurology* 1996;46:1022–5.
23. Tsao B.E., Levin K.H., Bodner R.A. Comparison of surgical and electrodiagnostic

- findings in single root lumbosacral radiculopathies. *Muscle Nerve* 2003;27(1):60–4.
24. Date E.S., Mar E.Y., Bugola M.R., Teraoka J.K. The prevalence of lumbar paraspinal spontaneous activity in asymptomatic subjects. *Muscle Nerve* 1996;19(3):350–4.
25. Nardin R.A., Raynor E.M., Rutkove S.B. Fibrillations in lumbosacral paraspinal muscles of normal subjects. *Muscle Nerve* 1998;21(10):1347–9.
26. Date E.S., Kim B.J., Yoon J.S., Park B.K. Cervical paraspinal spontaneous activity in asymptomatic subjects. *Muscle Nerve* 2006;34(3):361–4.
27. Gough J., Koepke G. Electromyographic determination of motor root levels in erector spinae muscles. *Arch Phys Med Rehabil* 1966;47:9–11.
28. Kottlors M., Glocker F.X. Polysegmental innervation of the medial paraspinal lumbar muscles. *Eur Spine J* 2008;17:300–6.
29. Albeck M.J., Taher G., Lauritzen M., Trojaborg W. Diagnostic value of electrodiagnostic tests in patients with sciatica. *Acta Neurol Scand* 2000;101:249–4.
30. Hurtevent J.F. The place of electroneuromyography in the exploration of radiculopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:1232–5.
31. Hamanishi C., Tanaka S. Dorsal root ganglia in the lumbosacral region observed from the axial views of MRI. *Spine* 1993;18:1753–6.
32. Kikuchi S., Sato K., Konno S. et al. Anatomic and radiographic study of dorsal root ganglia. *Spine* 1994;19:6–11.
33. Yabuki S., Kikuchi S. Positions of dorsal root ganglia in the cervical spine: an anatomic and clinical study. *Spine* 1996;21:1513–17.
34. Ho Y.-H., Yan S.-H., Lin Y.-T., Lo Y.-K. Sensory Nerve Conduction Studies of the Superficial Peroneal Nerve in L5 Radiculopathy. *Acta Neurol Taiwan* 2004;13:114–9.
35. Magladery J.W., McDougal D.B., Stoll J. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. II The effects of peripheral ischemia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950; p. 291–312.
36. Fisher M.A. F-waves – physiology and clinical uses. *Scientific World J*, 2007;2:144–60.
37. Eisen A., Schomer D., Melmed C. An electrophysiological method for examining lumbosacral root compression. *Can J Neurol Sci* 1977;4:117–23.
38. Tang L.M., Schwartz M.S., Swash M. Postural effects on F-wave parameters in lumbar root compression and canal stenosis. *Brain* 1988;207:207–13.
39. Berger A.R., Sharma K., Lipton R.B. Comparison of motor conduction abnormalities in lumbosacral radiculopathy and axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:1053–7.
40. Scelsa S.N., Herskovitz S., Berger A.R. The diagnostic utility of F-waves in L5/S1 radiculopathy. *Muscle Nerve* 1995;18:1496–7.
41. Tsur A. Exhausting fatigue influences F-wave and peripheral conduction velocity, following lumbar radiculopathy. *Disabil Rehabil* 2002;24(13):647–53.
42. Buschbacher R.M. Peroneal nerve F-wave latencies recorded from the extensor digitorum brevis. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78 (suppl):48–52.
43. Aminoff M.J. Electrophysiological evaluation of root and spinal cord disease. *Semin Neurol* 2002;22:197–9.
44. Toyokura M., Murakami K. F-wave study in patients with lumbosacral radiculopathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37:19–26.
45. Fisher M.A. H reflexes and F waves. *Fundamentals, normal and abnormal patterns. Neurologic Clinics* 2002;20(2):145–51.
46. Braddom R.I., Johnson E.W. Standardization of H-reflex and diagnostic use in S1 radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1974;55:161–6.
47. Nishida T., Kompoliti A., Janssen I., Levin K. H-reflex in S1 radiculopathy: latency versus amplitude controversy revisited. *Muscle Nerve* 1996;19:915–7.
48. Albeck M.J., Taher G., Lauritzen M., Trojaborg W. Diagnostic value of electrophysiological tests in patients with sciatica. *Acta Neurol Scand* 2000;101:249–54.
49. Schimsheimer R.J., Ongerboer de Visser B.W., Kemp B. The flexor carpi radialis H-reflex in lesions of the sixth and seventh cervical nerve roots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:445–9.
50. Eliaspour D., Sanati E., Hedayati Moqadam M.R. et al. Utility of flexor carpi radialis H-reflex in diagnosis of cervical radiculopathy. *J Clin Neurophysiol* 2009;26(6):458–60.
51. Kaylan T.A., Bilgic F., Ertem O. The diagnostic value of late responses in radiculopathies due to disc herniation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1983;23:183–6.
52. Alrowayeh H.N., Sabbahi M.A. H-reflex amplitude asymmetry is an earlier sign of nerve root involvement than latency in patients with S1 radiculopathy. *BMC Res Notes* 2011;5:102.

Вопросы диагностики и патогенеза хронической алкогольной миопатии

Ю.В. Казанцева¹, О.Е. Зиновьева¹, Б.С. Шенкман², Н.С. Щеглова¹, Е.А. Лысенко²

¹ Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;

² ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева zinovyevaolga@yandex.ru

Поражение периферического нервно-мышечного аппарата — частое осложнение хронической алкогольной интоксикации. Наименее изучено в настоящее время поражение скелетных мышц алкогольного генеза. В ходе настоящего исследования проведено комплексное клиническое, нейрофизиологическое, морфологическое обследование 42 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Всем пациентам проводилась биопсия скелетной мышцы с последующей морфометрией мышечных волокон. Отмечались как селективная атрофия мышечных волокон 2-го типа, так и диффузные атрофические изменения мышечных волокон 1-го и 2-го типов. Клинические проявления поражения скелетных мышц соответствовали выраженности атрофического процесса. Выявлено нарушение основных звеньев синтеза белка как на внутриклеточном, так и на системном уровне регуляции.

Ключевые слова: алкоголизм, миопатия, биопсия мышцы, электромиография, синтез белка, инсулиноподобный фактор роста 1, электрофорез белков, атрофия волокон 2-го типа, морфометрия мышц

The diagnosis and pathogenesis of chronic alcoholic myopathy

Yu. V. Kazantseva¹, O. E. Zinovyeva¹, B. S. Shenkman², N. S. Shcheglova¹, E. A. Lysenko²

¹Department of Nervous System Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow

Peripheral neuromuscular apparatus lesion is a common complication of chronic alcohol intoxication. Alcohol-induced skeletal muscle disease is least studied now. A comprehensive clinical, neurophysiological, and morphological examination was made in 42 patients with chronic alcohol intoxication during this study. All the patients underwent skeletal muscle biopsy followed by muscle fiber morphometry. There was both selective type 2 muscle fiber atrophy and diffuse types 1 and 2 muscle fiber atrophic changes. The clinical manifestations of skeletal muscle disease corresponded to the degree of an atrophic process. There was impairment in the main components of protein synthesis at both intracellular and systemic regulation levels.

Key words: alcoholism, myopathy, muscle biopsy, electromyography, protein synthesis, insulin-like growth factor 1, protein electrophoresis, atrophy 2 type, muscle morphometry

Хроническая алкогольная миопатия (ХАМ) является одним из частых проявлений алкогольной болезни и, по данным ряда авторов, встречается у пациентов с хронической этаноловой интоксикацией в 40–60 % случаев [1, 2]. Клинические симптомы в виде нижнего проксимального парапареза в сочетании с гипотрофией мышц нижних конечностей приводят к нарушению ходьбы и последующей инвалидизации пациентов, что делает изучение данной проблемы актуальным как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

В настоящее время патогенез ХАМ остается до конца неизученным. В качестве причин возникновения данного состояния рассматриваются глубокие многоуровневые нарушения ростовых и синтетических процессов в мышцах [3–5]. Определяющим механизмом их развития, вероятно, является снижение синтеза белка в мышечных волокнах. К регуляторам синтеза белка в мышце относят инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и его основной связывающий белок [6, 7]. ИФР-1 — важный систем-

ный регулятор анаболических процессов в мышце. Еще одним маркером белкового синтеза с альтернативным путем передачи сигнала от ИФР-1 является киназа Р90 RSK. Этот фермент может функционировать как в ядре клетки, активируя факторы транскрипции, так и в цитоплазме клетки, стимулируя синтез белка [8].

Цель исследования — изучение клинических, биохимических, нейрофизиологических и морфологических характеристик алкогольной миопатии, а также механизмов ее развития.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (30 мужчин и 12 женщин) с длительной алкогольной интоксикацией в возрасте от 29 до 69 лет. Средний возраст составил $45,9 \pm 1,5$ года; средняя толерантность к алкоголю — $184,5 \pm 12,2$ мл этанола, минимальная — 50 мл, максимальная — 400 мл. Длительность приема алкоголя варьировала от 4 до 38 лет, средняя длительность составила $16,6 \pm 1,5$ года.

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст от 20 до 70 лет, длительность регулярного приема алкоголя не менее 3 лет в количестве не менее 100 мл этанола в сутки или наличие диагноза хронического алкоголизма. Критерии исключения: лекарственная или наркотическая зависимость, наследственные миодистрофии, другие причины развития миопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, почечная недостаточность, системные болезни соединительной ткани), инфекционные заболевания (в том числе вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция).

Основными жалобами пациентов были слабость в проксимальных отделах ног и чувство онемения в стопах и голенях. В частности, 18 (42,9 %) обследованных жаловались на слабость в ногах (преимущественно в мышцах бедер и тазового пояса) и связанные с ней затруднения при ходьбе по лестнице, вставании из положения сидя, 7 были вынуждены пользоваться средствами дополнительной опоры. У 30 (71,4 %) больных отмечалось чувство онемения в дистальных отделах ног, сопровождавшееся ощущениями «ползания мурашек», покалываниями различной степени интенсивности, усиливающимися в ночное время. При клиническом осмотре мышечная слабость в виде нижнего вялого проксимального пареза разной степени выраженности определялась у 20 (47,6 %) пациентов, у 8 из них он сочетался с дистальным парезом. У 33 (78,6 %) больных выявлялся полиневропатический тип расстройств чувствительности. Практически у всех больных отмечались вегетативные реакции в виде дистального гипергидроза и изменения окраски кожных покровов.

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови (билирубин, общий белок, холестерин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза (γ -ГТ), щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза), исследование содержания в крови ИФР-1 методом иммуноферментного анализа.

Методом игольчатой миографии исследовались латеральная головка четырехглавой мышцы бедра и передняя большеберцовая мышца с определением параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и оценкой спонтанной активности. В каждой мышце регистрировалось не менее 20 ПДЕ. Определялись средняя длительность и амплитуда ПДЕ, количество полифазных и псевдополифазных ПДЕ (в %).

Всем больным была проведена открытая биопсия мышцы бедра (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра) с последующим морфологическим, гистохимическим и биохимическим исследованием биоптатов. С помощью морфометрии измеряли площади поперечного сечения волокон I (медленные с аэробным типом метаболизма) и II типов (быстрые гликолитические и окислительно-гликолитические

волокна). Выявление «медленных» и «быстрых» волокон исследуемой мышцы проводилось по методике двойного мечения с помощью моноклональных антител против быстрых или медленных изоформ тяжелых цепей миозина на поперечных срезах замороженной ткани. При морфометрическом исследовании анализировали не менее 100 мышечных волокон. Полученные результаты оценивались в сравнении с морфометрическими показателями здоровых добровольцев. Средняя площадь поперечного сечения волокон I типа 4850 ± 1286 мкм², II типа — 5168 ± 1324 мкм² для мужчин и 4100 ± 900 мкм² и 3900 ± 590 мкм² для женщин соответственно. Уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон II типа менее 4000 мкм² у мужчин и менее 3000 мкм² у женщин считалось критерием включения пациентов в группу с морфологически подтвержденной атрофией скелетной мышцы. Наличие в биоптате мышечного волокна зон некроза и/или воспалительной инфильтрации служило критерием исключения пациента из исследования.

Методом электрофореза и вестерн-блоттинга оценивались уровень экспрессии и уровень фосфорилирования основных сигнальных молекул белкового синтеза — рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK.

Для контроля результатов морфологического, иммуногистохимического (ИГХ) и биохимического исследований была набрана контрольная группа, состоящая из 10 здоровых добровольцев — 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 32 до 49 лет, средний возраст составил $39,0 \pm 2,4$ года. Всем добровольцам проводилось обследование, включавшее клинический осмотр, биохимический анализ крови, определение ИФР-1 в плазме крови, инцизионная биопсия латеральной головки четырехглавой мышцы бедра с последующим морфологическим, ИГХ- и биохимическим исследованием.

Результаты и обсуждение

На основании полученных при морфометрии данных все пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли пациенты с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон. Группу сравнения составили пациенты без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон. Следует отметить, что все женщины, участвовавшие в исследовании, вошли в группу с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон.

При сравнении обеих групп установлено, что пациенты группы сравнения были моложе и имели меньшую длительность алкогольного анамнеза (табл. 1).

Достоверных различий по объему потребляемого алкоголя между группами не получено. Оценка жалоб пациентов показала, что 50 % из основной группы жаловались на слабость в проксимальных отделах ног в отличие от группы сравнения, в которой таких жалоб не предъявлял никто. Анализ клинических проявлений

показал, что в основной группе часто встречались характерные проявления ХАМ, такие как слабость в мышцах тазового и/или плечевого пояса (55,6 %), гипотрофии мышц конечностей (27,8 %). Полиневропатический синдром в виде хронической дистальной преимущественно сенсорной полиневропатии выявлялся у большинства пациентов как основной группы (80,6 %), так и группы сравнения (66,7 %).

С целью анализа выраженности атрофического процесса были выделены 2 подгруппы: 1-ю составили 20 пациентов с атрофией только мышечных волокон II типа (1А), 2-ю – 16 пациентов с атрофией волокон как I, так и II типов. Обращает внимание, что у обследованных больных атрофия обоих типов мышечных волокон встречается чаще, чем по данным литературы, что, вероятно, связано с тяжелым стационарным контингентом пациентов и длительным алкогольным анамнезом [2].

Сравнительный анализ показал, что подгруппы были сопоставимы по возрасту и объему потребляемого этанола в сутки (табл. 2).

Достоверным было различие по длительности алкогольного анамнеза: большим он был у пациентов с морфологически подтвержденной атрофией волокон как I, так и II типов (подгруппа 1Б). Обращало внимание, что более значительный и распространенный двигательный дефект отмечался также в этой подгруппе. В целом клинические проявления поражения скелетных мышц у пациентов с ХАМ соответствовали выраженности атрофического процесса в них.

При анализе морфологических данных выявлена зависимость атрофического процесса от длительности алкогольного анамнеза ($R = 0,398$, $p < 0,05$). Более

длительному периоду употребления алкоголя соответствовали наиболее выраженные атрофические изменения скелетных мышц. Так, в группе больных без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон длительность алкогольного анамнеза составила $9,6 \pm 1,6$ года; в подгруппе 1А – $14,6 \pm 2,0$ года; в подгруппе 1Б – $21,3 \pm 2,6$ года. Полученные результаты подтверждают данные литературы, указывающие на прогрессивный характер течения ХАМ [9].

При проведении игольчатой электромиографии (ЭМГ) во всех исследованных мышцах выявлено уменьшение средней длительности ПДЕ в сочетании с увеличением их средней и максимальной амплитуды, а также числа полифазных и псевдополифазных ПДЕ. Классический миопатический паттерн отсутствовал. При сравнительной оценке показателей ЭМГ в группах пациентов с морфологически подтвержденной атрофией мышечных волокон и без атрофии не выявлено достоверных различий ни по одному из ЭМГ-показателей. Таким образом, данный диагностический метод не является информативным в диагностике ХАМ.

При оценке результатов биохимического анализа крови у всех обследованных пациентов выявлено увеличение уровня γ -ГТ в 3 раза по сравнению с нормой, что, вероятно, свидетельствует о длительном токсическом воздействии этанола и его метаболитов на функцию печени. Уровень КФК находился в пределах нормы у всех больных, что согласуется с данными других исследований, посвященных механизмам развития ХАМ [10].

В настоящее время установлено, что уровень КФК и миопатический ЭМГ-паттерн не являются специфичными для какого-либо первично-мышечного заболевания, а лишь отражают выраженность деструктивных процессов в мышечной ткани. «Золотым стандартом» в диагностике ХАМ считается проведение биопсии проксимальных скелетных мышц с ИГХ- и морфометрическим исследованием, при котором проводят типирование различных изоформ тяжелых цепей миозина мышечных волокон с последующей оценкой площади их поперечного сечения [10, 11].

В ходе исследования предпринята попытка изучения патогенетических механизмов развития атрофического процесса в скелетных мышцах при ХАМ. Оценка основных звеньев регуляции синтеза белка в скелетной мышце выявила нарушения на различных уровнях.

Исследование концентрации ИФР-1 в плазме крови показало ее уменьшение в основной группе в отличие от групп сравнения и контроля. Данные, свидетельствующие о снижении уровня ИФР-1 у пациентов, согласуются с результатами, полученными в экспериментальных исследованиях на животных [12].

Определение общего количества рибосомальных киназ P70 S6K и P90 RSK, как наиболее значимых внутриклеточных звеньев белкового синтеза, выявило

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп

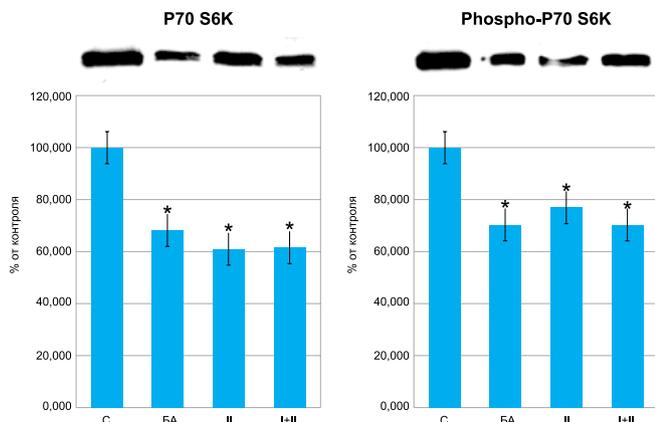
Показатель	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 6
Средний возраст, лет (M ± m)	46,7 ± 1,6	41,2 ± 1,8*
Мужчины / женщины, %	67 / 33	100 / 0
Толерантность к алкоголю, мл этанола (M ± m)	181,9 ± 11,1	200,0 ± 57,7
Длительность приема алкоголя, лет (M ± m)	17,5 ± 1,7	9,6 ± 1,6*

* $p \leq 0,05$ при сравнении групп.

Таблица 2. Общая характеристика подгрупп основной группы

Показатель	1А, n = 20	1Б, n = 16
Средний возраст, лет (M ± m)	44,1 ± 2,3	49,9 ± 2,1
Мужчины / женщины, %	60 / 40	75 / 25
Толерантность к алкоголю, мл этанола (M ± m)	188,5 ± 15,9	173,8 ± 15,6
Длительность приема алкоголя, лет (M ± m)	14,6 ± 2,0	21,3 ± 2,6*

* $p \leq 0,05$ при сравнении групп.



* $p < 0,05$.

Уровень экспрессии и фосфорилирования рибосомальной киназы P70 S6K: P70 – уровень экспрессии; P-P70 – уровень фосфорилирования; C – контрольная группа; БА – пациенты без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон (группа сравнения); II – пациенты с атрофией только волокон II типа (подгруппа IA); I+II (подгруппа IB) – пациенты с атрофией волокон как I, так и II типов

снижение их экспрессии и фосфорилирования по сравнению с группой контроля. Особого внимания заслуживает тот факт, что снижение этих показателей отмечалось и в группе сравнения (см. рисунок) [13].

Таким образом, установлено, что нарушение регуляции белкового синтеза опережает развитие морфологи-

ческих проявлений атрофического процесса в скелетной мышце при хронической алкогольной интоксикации.

Выводы

- Хроническая алкогольная миопатия имеет прогрессирующее течение, выраженность атрофического процесса зависит от длительности злоупотребления этанолом.

- Морфологическую основу ХАМ составляет как изолированная атрофия мышечных волокон II типа, так и мышечных волокон I и II типов;

- В группе пациентов без атрофии мышечных волокон клинические симптомы ХАМ отсутствовали. Выявленная атрофия мышечных волокон II типа соответствовала степени выраженности атрофического процесса.

- Выявленное снижение ИФР-1 в плазме крови, вероятно, указывает на нарушение системных механизмов регуляции белкового синтеза при длительной алкогольной интоксикации.

- Обнаружено уменьшение общего содержания основных рибосомальных киназ P70 и P90, а также снижение уровня их фосфорилирования, что является ранним биохимическим маркером атрофического процесса в скелетных мышцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинovieва О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. Неврол журн 2007;12(5):4–8.
2. Preedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J., Koll M. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. J Muscle Res Cell Motil 2003;24(1):55–63.
3. Reilly M.E., Preedy V.R., Peters T.J. Investigations into the toxic effects of alcohol on skeletal muscle. Adverse Drug React Toxicol Rev 1995;14:117–50.
4. Ronis M.J., Wands J.R., Badger T.M. et al. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(8):1269–85.
5. Wassif W.S., Preedy V.R., Summers B., Duane P. et al. The relationship between muscle fiber atrophy factor, plasma carnosinase activities and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy. Alcohol 1993;28:325–31.
6. Butler A.A., LeRoith D. Control of growth by somatotropic axis growth hormone and insulin-like growth factors have related and independent roles. Ann Rev Physiol 2001;63:141–64.
7. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocrine rev 2002;23:824–54.
8. Lang C.H., Frost R.A., Summer A.D., Vary T.C. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart (review). Int J Biochem Cell Biol 2005;37(4):2180–95.
9. Estruch R., Sacanella E., Fernandez-Sola J. et al. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study. Alcoholism: Clin Exp Res 1998;22:2023–8.
10. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y., Ahmed S. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. Eur J Neurology 2001;8:677–87.
11. Walsh R.J., Amato A.A. Toxic myopathies. Neurol Clin 2005;23(2):397–428.
12. Lang C.H., Frost R.A., Summer A.D., Vary T.C. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart (review). Int J Biochem Cell Biol 2005;37(4):2180–95.
13. Казанцева Ю.В. Патогенетические механизмы хронической алкогольной миопатии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, О.П. Рыжкова, В.Н. Евдокименков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

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

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости 36 клинических симптомов в 3 группах пациентов: с поясно-конечностной мышечной дистрофией (ПКМД) 2А и 2I типов и с ПКМД, при которой мутации в генах *CAPN3* и *FKRP* не обнаружено. Показано отсутствие специфического симптомокомплекса, позволяющего проводить дифференциацию этих генетических вариантов только на клиническом уровне.

Предложен алгоритм молекулярно-генетического обследования больных в зависимости от возраста дебюта заболевания и некоторых клинических симптомов. Предложенный алгоритм позволит значительно снизить экономические и временные затраты при проведении дорогостоящих ДНК-анализов.

Ключевые слова: поясно-конечностная мышечная дистрофия, 2А тип, 2I тип, гены *CAPN3*, *FKRP*, кальпаин 3, фукутинсвязанный белок, контрактуры крупных суставов, псевдогипертрофии икроножных мышц, медико-генетическое консультирование

Comparative analysis of features phenotype limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2I types

I.V. Sharkova, E.L. Dadali, O.P. Ryzhkova, V.N. Evdokimenkov

Medical-genetic center of science of the Russian Academy of Medical Science, Moscow

A comparative analysis of the frequency of occurrence of 36 clinical symptoms in the three groups of patients with LGMD 2A and LGMD 2I types and LGMD those patients who have mutations in *CAPN3* and *FKRP* was detected. The absence of a particular symptom, allowing for the differentiation of these genetic variants on clinical level.

An algorithm for molecular genetic investigation of patients according to age at onset and some clinical symptoms. The proposed algorithm can significantly reduce the economic and time costs during expensive standing DNA analysis.

Key words: limb-girdle muscular dystrophy, 2A type, 2I type, genes *CAPN3*, *FKRP*, calpain 3, fukutin-related protein, contractures of large joints, pseudohypertrophy calf muscles, medical and genetic counseling

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью, снижением сухожильных рефлексов, атрофией скелетных мышц преимущественно тазового и плечевого поясов конечностей. В более 85 % случаев заболеваний, манифестирующих после периода нормального моторного развития, при которых гены картированы на аутосомах, ПКМД наследуется рецессивно. Эта группа, обозначаемая как ПКМД 2-го типа, включает 10 генетических вариантов (от А – до J) [1, 2], и их частота составляет в среднем 1 на 15 тыс. населения (PMID: 14959561). Показано, что в большинстве европейских популяций наиболее распространенным генетическим вариантом ПКМД 2-го типа является тип А (OMIM: 253600), обусловленный мутациями в гене кальпаина 3 (*CAPN3*), картированного на хромосоме 15q15.1-q21.1 [3]. На его долю приходится от 30 до 40 % всех случаев этой группы заболеваний [4–6]. Второй по частоте вариант ПКМД 1-го типа (OMIM:607155) обусловлен мутациями в гене фукутинсвязанного белка

(*FKRP*) [7, 8], локализованном на хромосоме 19q13.3 [9]. В разных популяциях мира он диагностируется в 6–38 % случаев в выборках больных с аутосомно-рецессивными (АР) ПКМД [10, 11]. Еще от 9 до 68 % в этой группе заболеваний приходится на саркогликанопатии (ПКМД 2С, ПКМД 2D, ПКМД 2Е, ПКМД 2F) [12–14]. Остальные варианты АР ПКМД встречаются достаточно редко и характерны для изолированных групп населения. Так, ПКМД 2J описана только в финской популяции [15], ПКМД 2H – только среди высокоинбридной популяции хаттеритов [16], ПКМД 2L диагностирована лишь у нескольких пациентов французской общины в Канаде [17].

Вследствие того, что белковые продукты генов, мутации в которых приводят к развитию АР ПКМД, участвуют в одном патогенетическом процессе, клинические проявления всех генетических вариантов этой группы заболеваний характеризуется значительным сходством. Это затрудняет диагностику определенного генетического варианта и снижает эффективность медико-генетического консультирования, направленного на профилактику возникно-

вения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

Цель исследования — на основании анализа клинических признаков в выборке больных с наиболее распространенными в популяции РФ генетическими вариантами ПКМД 2А и 2I типов выявить особенности фенотипических проявлений, позволяющих осуществлять их диагностику на клиническом уровне. Обнаружение таких особенностей позволит оптимизировать молекулярно-генетическую диагностику, что существенно снизит экономические затраты при использовании дорогостоящих методов ДНК-анализа.

Материалы и методы

Проведен анализ фенотипических особенностей 116 больных (55 мужчин и 61 женщина) из 110 семей в возрасте от 4 до 58 лет с клиническими проявлениями ПКМД, возникшей после периода нормального моторного развития. В 6 семьях установлен АР-тип наследования заболевания, остальные случаи были спорадическими.

На основании полученных результатов ДНК-анализа сформировано 3 группы больных с ПКМД в зависимости от выявленного этиологического фактора. Первую группу составил 61 больной (24 женщины и 37 мужчин) с ПКМД 2А, 2-ю группу — 15 больных (12 женщин и 3 мужчин) с ПКМД 2I, 3-ю группу — 40 пациентов (25 женщин и 15 мужчин) с ПКМД, у которых не обнаружено мутаций в генах *CAPN3* или *FKRP*.

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК проводился в лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ МГНЦ РАМН. Исследование генов *CAPN3* и *FKRP* проводили с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующих областей, включая области экзон-интронных соединений. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов проводилось с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 (DIAAtom™) по протоколу производителя.

На каждого больного была составлена карта фенотипа, которая включала 33 качественных и 2 количественных признака: возраст дебюта и уровень активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови (табл. 1).

Статистическая обработка полученных результатов была направлена на выявление ядра клинических признаков, частота встречаемости которых статистически значимо различалась в сформированных 3 группах больных ПКМД. Результаты клинических исследований численно выражались в бинарной шкале оценок, т. е. каждому клиническому признаку присваивалось одно из двух возможных значений: $X_i = 1$, если соответствующий признак наблюдался у больного, и $X_i = 0$ в противном случае. Таким образом, фенотип каждого из пациентов в исследуемых группах выражался точкой в многомерном пространстве клиниче-

ских признаков, координатами которой являлись конкретные значения признаков. Соответственно, описание клинического фенотипа каждой группы представляет множество точек, каждая из которых выражает клинический фенотип отдельного пациента. Клинический фенотип исследуемых групп представлен в виде «доверительного шара» определенного радиуса. Центром такого шара является точка, координаты которой определяются как средние арифметические значений каждого из признаков, рассчитанные по всем пациентам группы. В качестве радиуса шара используется такой, при котором «доверительный шар» поглощает 95 % точек, относящихся к определенной группе.

При сравнении частоты встречаемости клинических признаков использовался уровень значимости 0,05, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сопоставление частоты проводилось стандартным методом сравнения выборочных долей. Оценка статистической значимости различий в частоте встречаемости клинических признаков в группах больных проводилась на основе критерия Стьюдента для выборочной частоты признаков с учетом поправки Йетса на непрерывность. Для анализа различий между группами по возрасту манифестации использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, поскольку характер распределения показателей возраста манифестации заболевания в группах отличается от нормального. Сравнение групп по значениям КФК, измеряемым в количественной шкале, проводилось с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для анализа множественных различий. Необходимость применения непараметрического критерия обусловлена тем, что распределение значений КФК в сравниваемых группах отличается от нормального, что делает невозможным сравнение групп по значениям КФК на основе метода дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа обнаружена высокая степень сходства фенотипов больных с ПКМД всех трех групп, что может быть обусловлено сходством патогенетических механизмов развития заболевания. Полученные результаты графически представлены на рис. 1. Из рисунка видно, что существуют значительные перекрытия областей, характеризующих варибельность клинического фенотипа пациентов анализируемых групп ПКМД. Это обстоятельство указывает на близость клинической манифестации исследуемых типов ПКМД. В то же время для каждой анализируемой группы ПКМД существуют фрагменты шаров, неперекрываемые областями, соответствующими другим типам ПКМД, что свидетельствует о наличии отдельных симптомов, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики

ПКМД 2А и ПКМД 2I типов при клиническом осмотре. С целью их выявления был проведен анализ частоты встречаемости каждого из таких симптомов в исследуемых группах пациентов (см. табл. 1). При сравнении клинических признаков больных с ПКМД 2А и 2I типов (1-я и 2-я группы) статистически достоверные различия выявлены в частоте встречаемости следующих признаков: нарушение ходьбы на пятках, гипотрофия мышц плечевого пояса, снижение силы в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей. Все эти признаки достоверно чаще обнаруживались в 1-й группе больных. Кроме того, у этих же пациентов обнаружены симптомы, которые не выявлены при осмотре больных 2-й группы, а именно: «крыло-видные» лопатки, симптом дряблых надплечий, «осиная» талия, степпаж, деформация стоп и кистей, сколиоз в грудопоясничном отделе, нарушение ходьбы на носках, гипотрофия мышц голени и предплечий, кардиопатия. Также обращают на себя внимание клинические признаки, которые не имеют статистически значимого различия в 1-й и 2-й группе больных, но играют важную роль при дифференциальной диагностике во время объективного осмотра. Так, во 2-й группе псевдогипертрофии икроножных мышц были отмечены у 50 % больных, а в 1-й группе — только у 29 %. Кроме того, в 1-й группе контрактуры крупных суставов встречались в 2 раза чаще. Важно отметить, что первыми в патологический процесс вовлекались голеностопные суставы, контрактуры в которых отмечались в ранней стадии ПКМД 2А типа и приводили к появлению специфической походки с тенденцией к ходьбе на носках.

При сравнении частоты встречаемости клинических признаков у больных 1-й и 3-й групп выявлены различия по следующим признакам: «крыловидные» лопатки, симптом дряблых надплечий, нарушение ходьбы на пятках, снижение силы в дистальных отделах нижних конечностей, снижение силы в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей. Доля пациентов, у которых наблюдается данный признак, в 1-й группе достоверно превышает таковую в 3-й группе. Кроме того, в группе больных с ПКМД 2А типа (1-я группа) обнаружены деформации стоп и кистей, а также сколиоз в грудопоясничном отделе позвоночника, которые встречались в 12,9; 3,29 и 25,81 % соответственно и не были выявлены у больных 3-й группы.

При сравнительном анализе частоты встречаемости анализируемых признаков в 1-й и 3-й группах выявлены статистически значимые различия по следующим признакам: изменение походки по типу утиной и псевдогипертрофии икроножных мышц. Эти признаки чаще обнаруживались у больных с ПКМД 2I типа. При этом у них не выявлено таких признаков, как «осиная» талия, «крыловидные» лопатки, нарушение ходьбы на носках, гипотрофия мышц голени и предплечий, контрактура мелких суставов, кардиопатии, интенционный

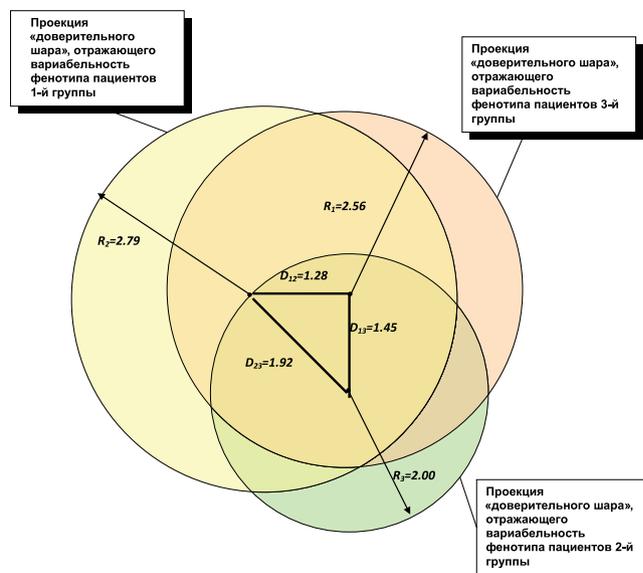


Рис. 1. Проекция «доверительных шаров», отражающих вариabельность фенотипов различных групп больных ПКМД

тремор кистей и асимметрия поражения, которые с различной частотой встречались у больных 3-й группы.

При проведении сравнительного анализа средних значений уровня активности КФК в 3 группах ПКМД не обнаружено статистически достоверных различий (табл. 2).

Таким образом, на основании сравнения частоты встречаемости клинических признаков в группе больных с ПКМД 2А и 2I типов можно сделать заключение о более тяжелом течении ПКМД 2А типа. Однако наблюдаемый клинический полиморфизм у больных двух анализируемых групп ПКМД может быть обусловлен широким диапазоном возраста их манифестации. Так, в группе ПКМД 2I отмечены 2 возрастных диапазона появления первых признаков заболевания — до 5 лет и после 20 лет, а в группе ПКМД 2А их 3 — с 6 до 10 лет, с 11 до 20 лет и после 20 лет. Интересно отметить, что в группе больных с ПКМД 2I типа не отмечено ни одного случая дебюта заболевания в возрасте от 11 до 20 лет. В то же время при ПКМД 2А типа более чем у 50 % больных заболевание манифестирует именно в этом возрастном периоде. Ограниченность выборки наблюдаемых нами больных не позволила сформировать подгруппы со сходным возрастом манифестации в 2 исследуемых группах. При проведении такого сравнения результаты могли бы быть более значимыми, так как известна зависимость тяжести клинических проявлений ПКМД от возраста начала [7, 18].

Важным критерием дифференциальной диагностики ПКМД 2А и 2I типов могли бы служить данные иммуногистохимического исследования, в частности анализа концентрации белка кальпаина 3 в биоптатах мышц. Однако проведенные в последние годы работы показали, что эти данные не являются абсолютными. Установлено, что у 58 % больных ПКМД с мутацией

Таблица 1. Частота встречаемости признаков среди пациентов с различными типами ПКМД

Признак	Частота, %			p		
	Гр. III, n=40	Гр. I, n=61	Гр. II, n=15	Гр. III Гр. I	Гр. III Гр. II	Гр. I Гр. II
Возраст дебюта до 5 лет	53,57	3,23	50,00	0,00	0,87	0,00
Возраст дебюта 6–10 лет	7,14	29,03	16,67	0,04	0,46	0,54
Возраст дебюта 11–20 лет	32,14	58,06	0,00	0,06	0,11	0,01
Возраст дебюта старше 20 лет	7,14	9,68	33,33	0,71	0,08	0,13
«Крыловидные лопатки»	25,00	67,74	0,00	0,00	0,18	0,00
Симптом дряблых предплечий	10,71	54,84	0,00	0,00	0,41	0,02
«Осиная» талия	7,14	3,23	0,00	0,49	0,50	0,66
Изменение походки по типу утиной	57,14	61,29	100,00	0,76	0,05	0,07
Степпаж	0,00	6,45	0,00	0,18	–	0,53
Трудности при подъеме по лестнице	85,71	93,55	100,00	0,31	0,33	0,54
Приемы Говерса	89,29	93,55	100,00	0,59	0,41	0,54
Нарушение ходьбы на пятках	25,00	80,65	33,33	0,00	0,69	0,02
Нарушение ходьбы на носках	3,57	6,45	0,00	0,62	0,64	0,53
Гипотрофия мышц голени	32,14	32,26	0,00	0,98	0,11	0,11
Гипотрофия мышц предплечий	32,14	22,58	0,00	0,41	0,11	0,20
Гипотрофия мышц плечевого пояса	89,29	100,00	83,33	0,06	0,68	0,03
Гипотрофия мышц тазового пояса	89,29	100,00	83,33	0,06	0,68	0,03
Гипотрофия мышц лица	0,00	0,00	0,00	–	–	–
Отсутствие/снижение ахилловых рефлексов	75,00	83,87	100,00	0,39	0,18	0,29
Отсутствие/снижение коленных рефлексов	92,86	93,55	100,00	0,76	0,50	0,53
Отсутствие/снижение рефлекса двуглавой мышцы	67,86	83,87	83,33	0,16	0,47	0,97
Отсутствие/снижение карпорадиального рефлекса	64,29	64,52	83,33	0,98	0,38	0,39
Снижение силы в дистальных отделах нижних конечностей	21,43	48,39	16,67	0,04	0,79	0,17
Снижение силы в дистальных отделах верхних конечностей	21,43	32,26	16,67	0,33	0,79	0,47
Снижение силы в проксимальных отделах нижних конечностей	75,00	100,00	83,33	0,00	0,68	0,03
Снижение силы в проксимальных отделах верхних конечностей	75,00	100,00	83,33	0,00	0,68	0,03
Деформация стоп	0,00	12,90	0,00	0,05	–	0,36
Деформация кистей	0,00	3,23	0,00	0,34	–	0,66
Контрактуры крупных суставов	50,00	64,52	33,33	0,28	0,45	0,16
Контрактуры мелких суставов	3,57	3,23	0,00	0,93	0,64	0,66
Поясничный гиперлордоз	28,57	45,16	16,67	0,19	0,55	0,21
Сколиоз	0,00	25,81	0,00	0,00	–	0,17
Кардиопатия	21,43	25,81	0,00	0,68	0,22	0,17
Интенционный тремор кистей	3,57	0,00	0,00	0,29	0,64	–
Диффузная мышечная гипотония	39,29	54,84	50,00	0,24	0,63	0,83
Псевдогипертрофии икроножных мышц	10,71	29,03	50,00	0,08	0,03	0,32
Асимметрия поражения	3,57	6,45	0,00	0,62	0,64	0,53

в гене *CAPN3* экспрессируемый им белок в биоптате мышц не определяется, а 22 % имеют частичное уменьшение его количества. От 10 до 20 % больных имеют нормальное количество белка, но с потерянной автокаталитической активностью [5, 19–21]. При иммуно-

гистохимическом исследовании биоптата мышц больных ПКМД 2I также выявлено снижение количества кальпаина 3 [22]. Эти данные говорят о том, что результаты анализа кальпаина 3 в мышцах (как количественные, так и качественные его характеристики)

Таблица 2. Уровень КФК в исследуемых группах больных ПКМД

Средние значения КФК, ед/л			Статистика Краскела-Уоллиса	p
3-я группа (n = 0)	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 15)		
2633,4 ± 1044,2	3577,2 ± 1067,4	5328,5 ± 3654,6	3,77	0,15

всегда должны подтверждаться анализом мутаций в гене *CAPN3*.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования частоты встречаемости клинических признаков ПКМД 2А и 2I типов можно сделать заключение о наличии значительных трудностей при диагностике этих генетических вариантов на основании клинического осмотра. Отмечены лишь статистически значимые различия в частоте встречаемости отдельных клинических признаков. В основу ранее предложенного нами алгоритма их дифференциальной диагностики положены, главным образом, результаты проведенного ранее молекулярно-генетического анализа, направленного на анализ частоты встречаемости ПКМД 2А и 2I типов и наличие мажорных мутаций в гене *CAPN3* [23, 24]. Результаты данного клинического анализа позволили усовершенствовать предложенный алгоритм и ввести в его структуру такие параметры, как различие в возрасте дебюта заболевания и наличие такого важного диагностического признака, как контрактуры в голеностопных суставах (рис. 2).

Таким образом, при дебюте ПКМД в возрасте до 5 лет диагностический поиск следует начинать с полного секвенирования гена *FKRP* и лишь при отсутствии мутаций в нем продолжать исследования в гене *CAPN3*, начиная с поиска частых мутаций.

При возрасте дебюта заболевания от 6 до 20 лет в первую очередь необходимо исследовать 2 частые мутации в гене *CAPN3*. Если мутации не обнаружены, поиск этиологического фактора ПКМД следует про-

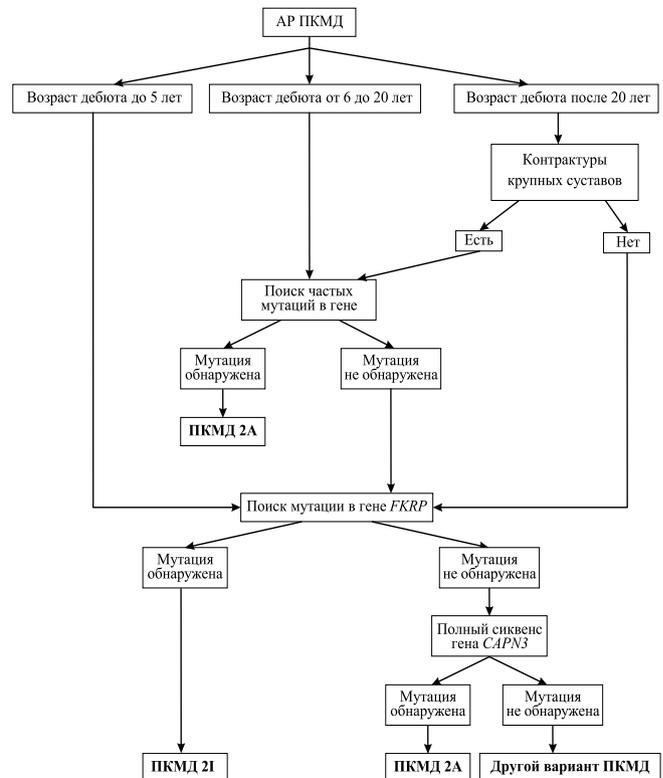


Рис. 2. Оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики ПКМД 2А типа и ПКМД 2I типа

должить в гене *FKRP* и лишь при отсутствии мутаций в нем следует проводить полное секвенирование гена *CAPN3*, начиная с «горячих» экзонов.

При манифестации заболевания после 20 лет важным критерием в выборе первого этапа диагностического поиска этиологического фактора является наличие контрактур в крупных суставах. Так, при наличии следует начинать поиск частых мутаций в гене *CAPN3*, а при отсутствии их сразу приступать к поиску мутаций в гене *FKRP* и лишь потом продолжать исследование гена *CAPN3*.

ЛИТЕРАТУРА

- Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;13:532–44.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995;81:27–40.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121:1735–47.
- de Paula F., Vainzof M., Passos-Bueno M.R. et al. Clinical variability in Calpainopathy – what makes the difference? *Eur J Hum Genet* 2002;10:825–32.
- Рыжкова О.П., Билева Д.С., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии 2А типа. *Мед генетика* 2010;9(11):3–10.
- Mercuri E., Sewry C.A., Brown S.C. et al. Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity. *Neuropediatrics* 2000;31:186–9.
- Brockington M., Yuva Y., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Molec Genet* 2001;10:2851–9.
- Driss A., Amouri C., Hamida C.B. et al. A new locus for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3. *Neuromusc Disord* 2000;10:240–6.
- Hanisch F., Grimm D., Zier S., Deschauer M. Frequency of the *FKRP* mutation c.826C>A in isolated hyperCKemia and in limb girdle muscular

- dystrophy type 2 in German patients. *J Neurol* 2010;257(2):300–1.
11. Рыжкова О.П., Шаркова И.В., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетический анализ поясно-конечностной мышечной дистрофии 2I типа. *Журн неврол и психиатр* 2012;(6):55–9.
 12. Passos-Bueno M.R., Moreira E.S., Marie S.K. et al. Main clinical features of the three mapped autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies and estimated proportion of each form in 13 Brazilian families. *J Med Genet* 1996;33:97–102.
 13. Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet* 1997;34:973–7.
 14. 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.
 15. Udd B., Kaariainen H., Somer H. Muscular dystrophy with separate clinical phenotypes in a large family. *Muscle Nerve* 1991;14:1050–8.
 16. Frosk P., Del Bigio M.R., Wrogemann K., Greenberg C.R. Hutterite brothers both affected with two forms of limb girdle muscular dystrophy: LGMD2H and LGMD2I. *Europ J Hum Genet* 2005;13:978–82.
 17. Jarry J., Rioux M.F., Bolduc V. et al. A novel autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy with quadriceps atrophy maps to 11p13-p12. *Brain* 2007;130:368–80.
 18. Boito C.A., Melacini P., Vianello A. et al. Clinical and molecular characterization of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Arch Neurol* 2005;62:1894–9.
 19. Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L. et al. Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003;163:1929–36.
 20. Fanin M., Nascimbeni A.C., Angelini C. Screening of calpain-3 autolytic activity in LGMD muscle.—a functional map of *CAPN3* gene mutations. *J Med Genet* 2007;44:38–43.
 21. Talim B., Ognibene A., Mattioli E. et al. Normal calpain expression in genetically confirmed limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neurology* 2001;56:692–3.
 22. Yamamoto L.U., Velloso F.J., Lima B.L. et al. Muscle protein alterations in LGMD2I patients with different mutations in the Fukutin-related protein gene. *J Histochem Cytochem* 2008;56:995–1001.
 23. Дадали Е.Л., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б. и др. Особенности клинических проявлений и алгоритмы молекулярно-генетической диагностики генетически гетерогенных вариантов наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Новосибирск: Арт-Лайн, 2010. Вып. 14. С. 174–183.
 24. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А. и др. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Мед генетика* 2011;2:17–23.

Клинический случай поздней диагностики нейролипоматоза (болезни Деркума)

Н.А. Шнайдер^{1,2}, И.А. Киселев¹, Д.В. Дмитренко¹

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

²ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России, Железногорск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHnaider@yandex.ru

Болезнь Деркума (синдром Деркума, нейролипоматоз) — редкое и недостаточно изученное хроническое заболевание, характеризующееся возникновением подкожных депозитов жировой ткани в различных частях тела, сопровождающееся развитием компрессионно-ишемической невропатии кожных ветвей периферических нервов с болевым синдромом, патологической усталостью и ожирением. Наиболее распространенная локализация подкожных депозитов: верхние конечности, локтевая область, передняя брюшная стенка, ягодичная область, бедра и область коленей. Однако болезнь Деркума является системной, может проявляться широким спектром симптомов и часто рецидивирует, в том числе после хирургического удаления жировых опухолей. В статье представлен случай поздней диагностики нейролипоматоза у 23-летнего мужчины. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики заболевания, а также современные подходы к лечению. Лучшее понимание характерного клинического синдрома болезненного липоматоза будет способствовать ранней диагностике заболевания, а также предотвращению случаев неадекватной терапии.

Ключевые слова: синдром Деркума, нейролипоматоз, болезненный липоматоз, гендерные аспекты, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, прогноз, клинический случай

Clinical case of the late diagnosis of neurolipomatosis (Dercum's disease)

N.A. Shnayder^{1,2}, I.A. Kiselev¹, D.V. Dmitrenko¹

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

²Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia, Zheleznogorsk

Dercum's disease (Dercum's syndrome, neurolipomatosis) is a rare and inadequately studied chronic disease that is characterized by subcutaneous fatty deposits in different parts of the trunk and accompanied by compression-ischemic neuropathy of the cutaneous branches of peripheral nerves with pain syndrome, pathological fatigue, and obesity. The most common site of subcutaneous deposits is the upper extremities, elbows, anterior abdominal wall, buttocks, thighs, and knees. However, Dercum's disease is systemic and can be manifested by a wide range of symptoms and it frequently recurs, including after surgical removal of lipomas. The paper presents a case of the late diagnosis of neurolipomatosis in a 23-year-old male. It considers the etiology, pathogenesis, and diagnosis of the disease and current approaches to its treatment. A better understanding of the characteristic clinical syndrome of painful lipomatosis will assist in the early diagnosis of the disease and in the prevention of inadequate therapy cases.

Key words: Dercum's syndrome, neurolipomatosis, painful lipomatosis, gender aspects, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment, prognosis, clinical case

Дефиниция

Болезнь Деркума (OMIM:103200; болезненный липоматоз, адипоалгезия, ревматизм жировой ткани, нейролипоматоз) — недостаточно изученное заболевание, несмотря на то что впервые оно было описано еще в 1888 г. американским неврологом Френсисом Ксавьером Деркумом (1856—1931) [1]. Данное состояние описывается в литературе по-разному. Согласно определению Dorland (National Library of Medicine, США) болезнь Деркума — заболевание, сопровождающееся болезненными жировыми натечниками и различными поражениями нервов, обычно встречающееся среди женского населения, способное привести к летальному исходу от легочных осложнений. Национальная организация редких заболеваний (National

Organization for Rare Disorders, США) определяет болезнь Деркума как «редкое заболевание, при котором жировые депозиты оказывают давление на нервы и приводят к возникновению слабости, болевого синдрома и беспричинному отеку различных областей тела. Отек может исчезать без лечебных мероприятий, оставляя после себя участки уплотненной ткани или свисающие участки кожи». Если «суммировать» различные определения, болезнь Деркума можно охарактеризовать как хроническое заболевание, в 20 раз чаще поражающее женщин, большей частью в возрасте от 25 до 60 лет, с возникновением подкожных депозитов жировой ткани в различных частях тела, сопровождающееся средней интенсивности или выраженным болевым синдромом при малейшем давлении или

прикосновении, патологической усталостью и ожирением. Классические анальгетики или модуляторы боли, такие как амитриптилин или карбамазепин, часто не оказывают должного эффекта на интенсивность болей. Наиболее распространенная локализация подкожных депозитов: верхние конечности, локтевая область, передняя брюшная стенка, ягодичная область, бедра и область коленей. Однако следует помнить, что болезнь является системной, может проявляться широким спектром симптомов и часто рецидивирует, в том числе после хирургического удаления жировых опухолей. В Международном классификаторе болезней 10-го пересмотра (1995) заболеванию присвоен шифр E88.20. Лучшее понимание характерного клинического синдрома болезненного липоматоза будет способствовать ранней диагностике заболевания, а также предотвращению случаев неадекватной терапии.

Цель работы — представить актуальные на сегодняшний день знания о болезни Деркума, а также осветить возможные подходы к терапии болевого синдрома.

Этиопатогенез

Причина возникновения заболевания остается малоизученной. Характерные симптомы в отсутствие терапии приводят к значительному снижению качества жизни. Отсутствие зачастую внешних признаков болезни вызывает известные трудности при оценке степени дискомфорта, испытываемого пациентом. Более половины больных теряют работоспособность. Состояние может ухудшаться в течение нескольких лет, а может и очень быстро, особенно под воздействием таких факторов, как оперативные вмешательства, беременность или даже грипп. Считают, что болезнь Деркума наследуется по аутосомно-доминантному типу [2, 3] и особенно ярко прослеживается по линии бабушка—мама—дочь, однако большинство описываемых случаев являются спорадическими, в том числе у молодых мужчин.

Патогенетические механизмы развития заболевания по-прежнему неизвестны. Более того, систематические исследования, которые бы включали в себя большую выборку ключевых пациентов, не проводились.

Предполагают, что эндокринные нарушения и патология обмена липидов могут быть причиной возникновения болезни. В 1971 г. R. Blomstrand и соавт. высказали гипотезу о нарушении в обмене C18 жирных кислот [4]. В 1991 г. V. Fagher и соавт. описали 13 пациентов, у которых при гистологическом исследовании обнаружены гипертрофированные адипоциты в сравнении с контрольной группой лиц идентичной весовой категории [5]. В 1888 г. Деркум описал характерную компрессионную невропатию, которая, однако, остается неподтвержденным наблюдением [6]. До середины XX в. предполагали, что кожные изменения, характерные для липоматоза, имеют отношение к микседеме, и связывали с наличием у пациентов дисфункции

щитовидной железы, особенно гипотиреоза. Однако в 50-х годах XX в. случай летального исхода у женщины, получавшей препараты тиреоидных гормонов, опроверг данную теорию [7]. Высказано предположение, что подкожные жировые депозиты сдавливают близлежащие нервы. K. Skagen и соавт. продемонстрировали случай нарушения подкожного кровотока у одной пациентки. В описываемом случае избавление от болевого синдрома и нормализация подкожного кровотока были достигнуты систематическим назначением лидокаина. На основании сочетания данного наблюдения с гиперстезией области жировой опухоли авторы связали заболевание с симпатической дисрегуляцией [8]. Однако осталось неясным, какую роль на самом деле играет увеличенная плотность сосудов ангиолипом в сравнении с липомами. Так, в систематическом наблюдении 50 пациентов с ангиолипомами A.Y. Dixon и соавт. не обнаружили никакой связи между степенью васкуляризации и интенсивностью болевого синдрома [9].

В последние годы высказана гипотеза о том, что болезнь Деркума имеет аутоиммунный характер, как и ревматизм, а не метаболическую природу.

Классификация

На данный момент четко очерченной и общепринятой классификации болезни Деркума не существует. В разное время и разными авторами были предложены несколько классификаций. Наиболее значимой и понятной нам представляется классификация, основанная на преимущественной локализации боли и наличии/отсутствии болезненных липом, предложенная в 2011 г. E. Hansson и соавт. на основании метаанализа и клинического наблюдения за 111 пациентами с синдромом Деркума [10–12].

Согласно этой классификации можно выделить 4 формы болезни:

- генерализованная диффузная форма, характеризуется диффузным болевым синдромом в жировой ткани, без наличия четко очерченных липом;
- генерализованно-узловая форма, с умеренно выраженным общим болевым синдромом в жировой ткани и выраженной болью в области множественных липом;
- локализованная узловатая форма, характеризуется болевым синдромом вокруг, а также в области расположения самих липом;
- юкста-артикулярная форма, характеризуется одиночными депозитами жира, в том числе в области крупных суставов [13].

Клиника

Наиболее характерными для болезни Деркума являются следующие симптомы: наличие жировых опухолей (липом), обуславливающих развитие компрессионной невропатии и интенсивной боли, обычно безвредных, но

смертельно опасных при локализации липом в легких или сердце; хроническая боль в области липом и кожи в течение минимум 3 мес, часто описываемая как «ноющая, колющая или жгучая», усиливающаяся со временем, но циклически переменная, возникающая спонтанно или значительно усиливающаяся при прикосновении. Боль может возникать во всем подкожно-жировом слое или, что встречается наиболее часто, локализоваться в области коленей, туловища, предплечий, внутренней поверхности бедер и аногенитальной области, а также иногда в области лица или рук (рис. 1) [14]; быстро развившееся ожирение (в ряде случаев); наличие опухолей неправильной формы, консистенции жировой ткани в различных областях тела, которые могут спонтанно исчезать, оставляя после себя разлитые участки уплотнения, уплотнения в виде тяжей или, напротив, свисающие складки кожи либо белые стрии; астения переменной степени тяжести; в некоторых случаях развивается тревожно-депрессивный синдром, сонливость, летаргия или оглушение.

Среди других симптомов могут встречаться: беспричинные спонтанные отеки различных областей тела, неловкость, онемение в пальцах; нарушения сна, в том числе нарушения засыпания ввиду болевого и тревожно-депрессивного синдрома; общая слабость, усиливающаяся даже при средней нагрузке; скованность движений, особенно по утрам; оссалгии в области лучезапястных, локтевых, бедренных суставов, а также в длинных трубчатых костях рук и ног; возможна головная боль, обычно в виде комбинации симптомов головной боли напряжения и классической мигрени; нарушения памяти и внимания; лихорадка неясного генеза

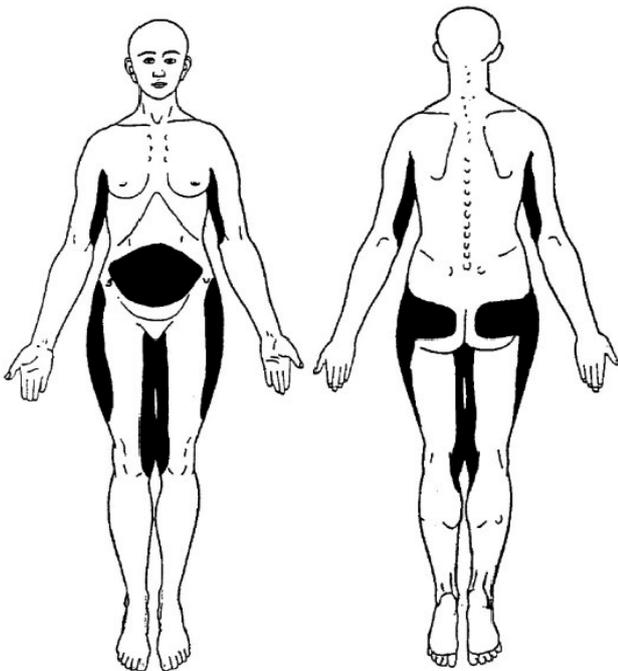


Рис. 1. Типичная локализация боли при синдроме Деркума. Авторское право: Håkan Brorson. Впервые опубликовано в *Läkartidningen* [14]

от 37,5 до 39,0 °С, длящаяся в течение нескольких недель подряд, сопровождающаяся интенсивной болью и снижением работоспособности; болезненность в стопах с ощущением хождения по стеклу; болезненность кожи, невозможность носить обтягивающую одежду и принимать душ; повышенная восприимчивость к инфекции, в том числе усиление болевого синдрома под влиянием инфекционного процесса или активной аллергической реакции; предполагают, что степень выраженности боли зависит от температуры окружающей среды и погоды и уменьшается при воздействии сухого тепла. Горячие ванны также оказывают положительный, но кратковременный эффект; боль обычно усиливается при менструации; парестезии и/или боль могут локализоваться в аногенитальной зоне и обуславливать сексуальные проблемы; боль присутствует практически всегда, независимо от сна и бодрствования.

Диагностика

Диагностика болезни Деркума основывается на анамнезе, предъявляемом пациентом, а также на результатах системного физикального обследования. Следует обратить внимание на то, что диагноз болезни Деркума правомерен лишь в случае дифференциального исключения всех остальных заболеваний [15].

Специфических лабораторных диагностических тестов не разработано. Проводить лабораторный скрининг целесообразно для исключения других заболеваний. Определенную диагностическую значимость имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) [16].

Базовыми диагностическими критериями являются [13]:

- увеличение массы тела или ожирение;
- хроническая боль (более 3 мес) в области расположения жировой ткани (липидных депозитов).

В 2012 г. E. Hansson и соавт. на основании собственного клинического опыта и метаанализа предложили следующий диагностический алгоритм [13].

1. Пациенты, страдающие от болезненного увеличения массы или ожирения преимущественно нижних конечностей, должны наблюдаться с диагнозом липедемы (жировой отек).

2. При наличии изолированных болезненных липом или накоплений жира следует определять узловую форму болезни Деркума.

3. Если клиника заболевания соответствует критериям фибромиалгии, в первую очередь у пациента должна быть диагностирована фибромиалгия. При наличии же на этом фоне липом должен быть поставлен диагноз болезни Деркума.

4. Пациентам, у которых имеется избыточное изолированное накопление жира в области головы, шеи и верхней части туловища, следует ставить диагноз болезни Маделунга (доброкачественный симметричный липоматоз Ленуа–Бензоде, синдром Ленуа–Бензоде, цефалоторакальная липодистрофия) (рис. 2).



Рис. 2. Пациент с классическими признаками болезни Маделунга [13]

Дифференциальная диагностика

Помимо синдрома Деркума описаны другие заболевания, сопровождающиеся распространенным накоплением жировой ткани, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Например, при доброкачественном симметричном липоматозе (болезни Маделунга), при котором также образуются депозиты жировой ткани, отмечается их безболезненность в отличие от липоматоза Деркума. Болезнь Маделунга более характерна для мужчин среднего возраста. Жировые накопления в верхнем средостении могут привести к сдавлению дыхательных путей. Согласно G. Donhauser и соавт. (1999) [17] на основании локализации жировых депозитов выделяют 3 типа болезни Маделунга: классическая болезнь Маделунга (аденолипоматозный синдром, или шейно-выйный тип), плечевой (или псевдоатлетический тип) и тазовопоясной (или гинекоидный) тип.

Липедема (жировой отек) возникает обычно у женщин с генетически обусловленными нарушениями обмена липидов. При этом заболевании на фоне липогипертрофии конечности выглядят симметрично утолщенными в сравнении с туловищем, преимущественно поражаются ноги и изначально отсутствует болевой синдром. Отек возникает по причине лимфостаза, вызванного сдавлением мелких лимфатических сосудов гипертрофированными адипоцитами. Симптомы представлены ощущением тяжести, тянущей боли и чувствительности при надавливании. Типичной является воротничкообразная граница отека на уровне лодыжек или запястий [18].

В последнее время описаны нарушения жирового обмена, связанные с антиретровирусной терапией

ВИЧ, особенно при применении ингибиторов протеаз (так называемая ВИЧ-липодистрофия). Состояние сопровождается атрофией жировой ткани лица, конечностей и ягодиц. Напротив, наблюдается увеличение массы жировой ткани на туловище и шее (кушингоидный вид). Как правило, болевой синдром отсутствует [19].

Также дифференциальную диагностику следует проводить с фибромиалгией, паникулитом (воспаление подкожно-жировой клетчатки узлового характера), эндокринными нарушениями, первично-психическими расстройствами, множественным симметричным липоматозом, семейным множественным липоматозом и опухолями жировой ткани.

Лечение

Липосакция, эндермология LPG и хирургическое лечение. Предположительно эффект возникает в результате разрушения нервных сплетений в жировой ткани [20]. С точки зрения облегчения болевого синдрома лечение эффективно, однако рецидив, вероятнее всего, неизбежен [16, 21–27].

Суть процедуры массажа, предложенного впервые Louis Paul Guitay (LPG-массажа), заключается в механическом воздействии на ткани кожи и на подкожную жировую клетчатку моторизированными роллерами аппарата «Cellu», которые заключены в уникальный механизм. Роллеры вращаются с разными скоростями в заданных оператором направлениях, благодаря чему осуществляется эффективный массаж всей поверхности кожи и подкожной клетчатки, включая даже поверхностный мышечный слой [28, 29]. LPG-массаж представляет одну из реальных альтернатив липосакции при избыточном весе и болезни Деркума, однако доказательной базы по его эффективности при рассматриваемой патологии в настоящее время недостаточно.

Традиционные анальгетики. Обычно болевой синдром при болезни Деркума оказывается рефрактерным к использованию обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако K.L. Herbst и соавт. сообщают о наблюдении, в котором было достигнуто уменьшение выраженности боли в 89 % случаев ($n = 89$) при применении НПВП и в 97 % случаев при назначении наркотических анальгетиков ($n = 37$). Однако указаний на дозировку препаратов и продолжительность их применения в статье нет [30].

Лидокаин. В 1934 г. R. Volleg описал 6 клинических случаев облегчения болевого синдрома после внутривенного введения прокаина (Novocain®) [31]. В период с 1996 по 2010 г. были описаны несколько случаев положительного применения лидокаиновых пластырей (5 %, Lidoderm®) [32, 33] или крема с лидокаином/прилокаином (25 мг/25 мг, EMLA®) [34].

В 1980-х годах различными авторами представлены 9 клинических случаев внутривенного введения лидокаина (Xylocaine®) в различных дозах с купированием

болевого синдрома на срок от 10 ч [35] до 12 мес [36]. В 5 из 9 случаев терапия лидокаином сочеталась с мексилетином (Mexitiil®), антиаритмическим препаратом 1В класса со сходными с лидокаином фармакологическими свойствами [37–40].

Механизм уменьшения боли при использовании лидокаина недостаточно ясен. Возможно, препарат блокирует передачу импульса по периферическим нервам [35] и таким образом прерывает патологическую циклическую импульсацию [40]. Также, вероятнее всего, лидокаин подавляет церебральную активность и приводит к увеличению порога боли [35].

Метотрексат и инфликсимаб (ремикейд). Механизм действия неясен. Имеются доклады о единичных случаях эффективного применения метотрексата у людей [41] и результатах наблюдений лечения нейропатической боли после поражения периферических нервов у крыс [42].

Интерферон α -2b. Облегчение болевого синдрома предположительно возникает в результате блокирования выработки интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли. Описаны единичные случаи наблюдения [43].

Кортикостероиды. В имеющихся наблюдениях было отмечено как облегчение болей [44–46], так и их значительное усиление [47]. Значительный положительный эффект описан А. Weinberg и соавт. при лечении юкстаартикулярной формы болезни Деркума путем внутриочагового введения метилпреднизолона [48].

Модуляторы кальциевых каналов. Описаны случаи применения при болезни Деркума препаратов прегабалина (Lirica®) [49] и окскарбазепина (Trileptal®) [50–52].

Гипербарическая оксигенация. Имеются данные единичного пилотного исследования с включением 10 пациентов [53]. Положительный эффект предположительно объясняется уменьшением отека за счет пневматического вытеснения жидкости из очага, улучшением кровообращения в сдавленном участке и уменьшением гипоксии в ткани.

Немедикаментозные методы включают в себя мероприятия, облегчающие болевой синдром и способствующие нормализации сна: массаж, теплые ванны, акупунктуру, релаксационные техники, рекомендации по избеганию физического и психологического стресса, диету.

Клинический случай. Больной Х., 1989 г.р. (23 года), в октябре 2012 г. обратился в Университетскую клинику КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого с жалобами на «пронизывающую слабость», преимущественно в ногах, ощущение восходящего неприятного чувства в животе, затруднение вдоха, которые нарастают после психоэмоциональных перегрузок, сердцебиение, тенденцию к частому повышению уровня АД до 140/90 мм рт. ст., неприятные ощущения в левой половине грудной клетки, ночной сон без пробуждений, но с обильными

сновидениями в утренние часы, которые «накручивают» пациента. Отмечается диффузная потливость, преобладающая в подмышечных впадинах и на уровне дистальных отделов голеней. Беспокоят почти постоянное сердцебиение, усиливающееся после психоэмоциональных перегрузок, ощущение спазма и болезненности мышц спины, косых мышц живота, метеоризм, спастические запоры, дефекация 1 раз в 2 дня (без явных позывов на дефекацию), нет суточной цикличности дефекации. Кроме того, отмечается неловкость в мышцах стоп, что пациент особенно ощущает во время игры на ударной установке (барабанистик). Жалобы на узловые и инфильтративные скопления жировой ткани в подкожной клетчатке туловища и конечностей при первичном обращении пациент активно не предъявлял, поскольку заболевание медленно прогрессировало, и пациент «адаптировался» к неприятным, умеренно болезненным ощущениям в области расположения липом. Однако при уточнении жалоб после объективного осмотра схематично изобразил локализацию фокальных болей на теле (рис. 3), которая коррелировала с расположением липом как при самообследовании пациента, так и при проведении неврологического осмотра.

Из анамнеза. Дебют заболевания в возрасте 13–14 лет, когда (вероятно, на фоне появления гиперчувствительности и сенестопатий в области аногенитальной зоны и эмоциональной лабильности) стал заниматься аноректальной аутоstimуляцией с применением подручных средств или пальца. В последующем аноректаль-

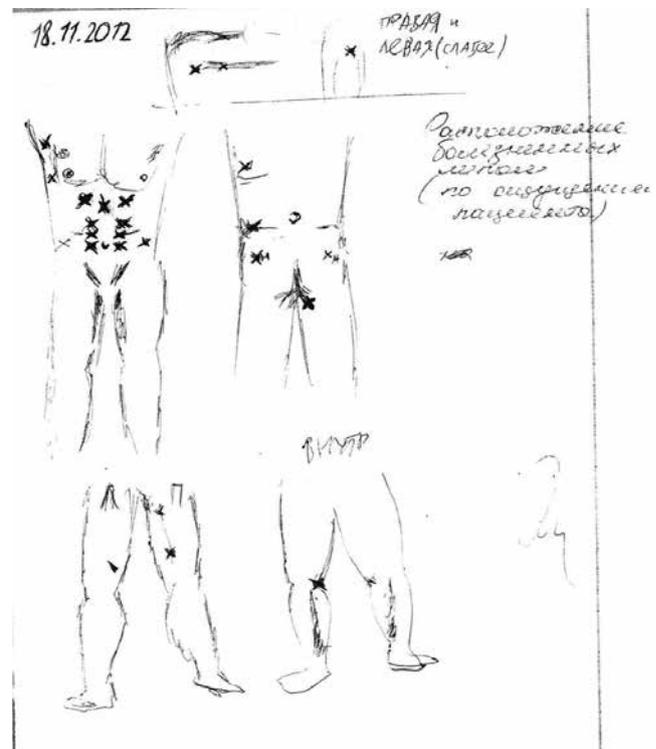


Рис. 3. Расположение болезненных липом (по ощущениям пациента Х., 23 лет). Рисунок пациента

ная аутоstimуляция стала сопровождаться ярким оргазмом, который пациент отмечал до возраста 22 лет, после чего в сентябре 2011 г. внезапно после очередного эпизода появился спазм мышц ануса, мышц диафрагмы таза, мышц живота, что привело к нарастающей вегетативной симптоматике (жалобы, перечисленные выше). В течение последнего года половые контакты отрицает, расстался с девушкой около года назад по своей инициативе. Обследовался у проктолога (хронический колит, долихосигма), гастроэнтеролога. В последние месяцы отмечает появление болезненных уплотнений в мышцах нижних конечностей и поясничной области, ощущение негрубого снижения объема мышц голени. Жировик в области правой молочной железы без четких границ и капсулы (по данным ультразвукового исследования) с юношеского возраста, пациент осматривался у онколога, показаний к оперативному лечению не выявлено. При проведении рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника случайно выявлено округлое мягкотканное образование в проекции I поясничного позвонка. МРТ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства не проводилась. Согласно данным амбулаторной карты пациент ранее наблюдался у терапевтов и неврологов амбулаторно-поликлинической сети Красноярск, в том числе в бюджетных и внебюджетных лечебных учреждениях, с различными диагнозами, включая психовегетативный синдром, некомпенсированную психогенную вегетативную дисфункцию, соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы, синдром панических атак, отдаленные последствия родовой черепно-мозговой травмы с синдромом внутричерепной гипертензии и др. Давность заболевания к моменту первичной диагностики болезни Деркума — 10 лет. Наследственный анамнез по болезни Деркума (со слов пациента) неотягощен, но родственники не обследованы, на консультативный прием за время диспансерного наблюдения пациента не обращались.

Объективные данные. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, астенизирован, общий фон настроения умеренно угнетен, во время консультации напряжен, тревожен, акцентуирован на состоянии своего здоровья. Кожные покровы бледные. На коже лица, а также грудной клетки (больше на спине) — юношеские акне. На коже в области крупных суставов (больше в области коленных суставов) симметричные белые стрии (рис. 4). Одиночное пятно кофейного цвета на коже в поясничной области слева размером до 3,5 × 2,5 см. Липома в области правой молочной железы без четких границ (капсулы) размером 6 × 9 см, чувствительная при пальпации. Липома в поясничной области размером 4 × 3 см, умеренно болезненная при пальпации. Множественные мелкие липомы в подкожной клетчатке на уровне нижних конечностей, болезненные при пальпации, без четких границ, размером максимально до 1–2 × 2 см. Напряжение мышц передней брюшной стенки во время

осмотра (преимущественно за счет тревожного синдрома). Метеоризма не отмечается. Отеков нет.

Неврологический статус. Черепно-мозговые нервы: тремор век при закрытых глазах, фотореакции живые, нистагма нет, чувствительных расстройств на лице нет, мимическая мускулатура симметрична в покое и при мимической нагрузке, бульбарных расстройств нет. Двигательная сфера: легкая гипотрофия мышц голени, снижена сила тыльных сгибателей стоп (затруднена стойка на пятках), рефлекс коленные живые, ахилловы снижены без асимметрии сторон. Патологических рефлексов нет. Чувствительная сфера: расстройства чувствительности по полиневритическому типу с уровня средних третей голени без асимметрии сторон. Выраженный диффузный гипергидроз. Менингеальных знаков нет.

При повторном осмотре после комплексного дообследования пациент предъявил самостоятельно сделанные рисунки, где он субъективно локализовал болезненные образования (липомы): в области подмышечных впадин, передней брюшной стенки, в верхних наружных квадрантах ягодиц, области паха (см. рис. 3). На рисунке пациент также отметил расположение растяжек (белых стрий) и приобретение кожей «дряхлого» вида (см. рис. 4).

По данным МРТ от октября 2012 г. выявлены признаки инфильтративного и узлового скопления жировой ткани в подкожной клетчатке передней и боковой поверхности туловища, в меньшей степени — спины, а также в области нижних конечностей (рис. 5–7).

По данным компьютерной паллестезиометрии с дистальных отделов нижних конечностей (лодыжки) выявлено выраженное симметричное снижение вибрационной чувствительности в широком диапазоне частот (8–500 Гц), что в клиническом аспекте характерно для демиелинизирующего поражения толстых миелиновых волокон нижних конечностей (предположительно компрессионно-ишемического генеза), что не противоречит клиническому диагнозу болезни Деркума.

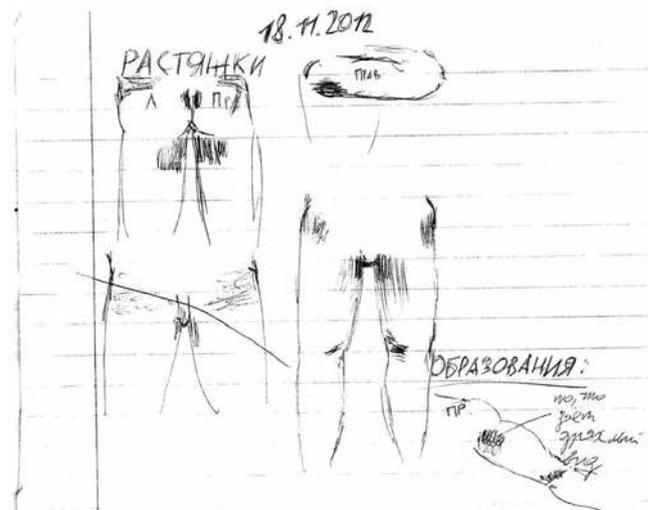


Рис. 4. Расположение «растяжек» (стрий) и участков «дряхлой» кожи у пациента X, 23 лет. Рисунок пациента

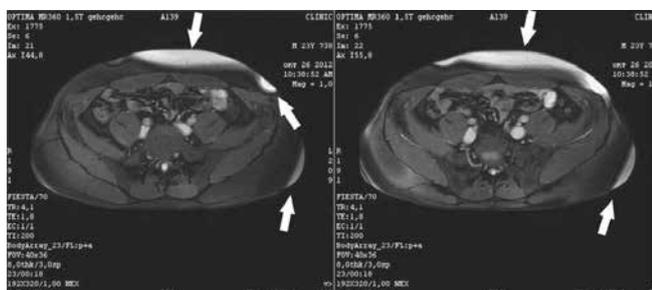


Рис. 5. МРТ мягких тканей туловища пациента X., 23 лет, с болезнью Деркума. Участки инфильтративного скопления жировой ткани на боковой поверхности туловища и спине (указаны белыми стрелками)



Рис. 6. МРТ мягких тканей пациента X., 23 лет, с болезнью Деркума. Участки узлового скопления жировой ткани в подкожно-жировой клетчатке боковой поверхности туловища и спины (указаны белыми стрелками)

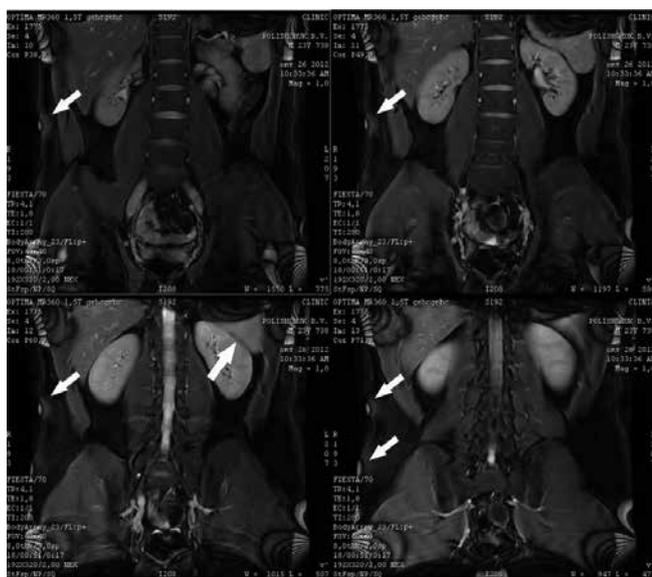


Рис. 7. МРТ мягких тканей туловища и брюшной полости пациента X., 23 лет, с болезнью Деркума. Участки узлового скопления жировой ткани в подкожно-жировой клетчатке боковой поверхности туловища, в области паха и в области паранефральной жировой клетчатки слева (указаны белыми стрелками)

Таким образом, по результатам комплексного обследования 23-летнего мужчины клинический диагноз синдрома Деркума был подтвержден. В настоящее время пациент находится под наблюдением у нейрогенетика

и онколога Университетской клиники. Длительность наблюдения пациента к моменту написания статьи – 6 мес. На фоне соблюдения диеты, длительного приема препаратов левокарнитина, улучшающего обмен жировой ткани, регулярных занятий спортом и нормализации массы тела локальная болезненность в области липом и гипостезия в аноректальной области уменьшились. Анальгетики пациент не получает.

Заключение

Несмотря на редкость болезни Деркума в популяции, практикующим врачам-неврологам следует помнить о ней в структуре компрессионно-ишемических нейропатий, поскольку своевременная начатая терапия и снижение степени выраженности компрессии периферических нервов предотвращают их вторичные дегенеративные изменения и значительно улучшают прогноз и эффективность консервативной терапии невропатической боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dercum F.X. Three cases of a hitherto unclassified affection resembling in its grosser aspects obesity, but associated with special nervous symptoms: adiposis dolorosa. *Am J Med Sci* 1892;104:521–35.
2. Campen R., Mankin H., Louis D.N. et al. Familial occurrence of adiposis dolorosa. *J Am Acad Derm* 2001;44:132–6.
3. Cantu J.M., Ruiz-Barquin E., Jimenez M. et al. Autosomal dominant inheritance in adiposis dolorosa (Dercum's disease). *Humangenetik* 1973;18:89–91.
4. Blomstrand R., Juhlin L., Nordenstam H. et al. Adiposis dolorosa associated with defects of lipid metabolism. *Acta Derm Venereol* 1971;51:243–50.
5. Fagher B., Monti M., Nilsson-Ehle P. et al. Fat-cell heat production, adipose tissue fatty acids, lipoprotein lipase activity and plasma lipoproteins in adiposis dolorosa. *Clin Sci* 1991;81:793–8.
6. Dercum F.X. A subcutaneous connective tissue dystrophy of the arms and back, associated with symptoms resembling Myxoedema. *Univ Med Mag Philadelphia* 1888;1:140–50.
7. Steiger W.A., Litvin H., Lasche E.M. et al. Adiposis dolorosa (Dercum's Disease). *NEJM* 1952;247:393–6.
8. Skagen K., Petersen P., Kastrup J. et al. The regulation of subcutaneous blood flow in patient with Dercum's disease. *Acta Derm Venereol* 1986;66:337–9.
9. Dixon A.Y., McGregor D.H., Lee S.H. Angiolipomas: an ultrastructural and

- clinicopathological study. *Hum Pathol* 1981;12:739–47.
10. Hansson E., Svensson H., Brorson H. Liposuction may reduce pain in Dercum's disease (adiposis dolorosa). *Pain Med* 2011;12:942–52.
 11. Hansson E., Svensson H., Stenram U. et al. Histology of adipose tissue inflammation in Dercum's disease, obesity and normal weight controls: a case control study. *J Inflamm (Lond)* 2011;8:24.
 12. Hansson E., Svensson H., Rosen I. et al. Thermal and vibratory thresholds after liposuction in patients with Dercum's disease. *J Plast Surg Hand Surg* 2011;45:72–6.
 13. Hansson E., Svensson H., Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:23.
 14. Brorson H., Fagher B. Dercum's disease. Fatty tissue rheumatism caused by immune defense reaction? *Läkartidningen* 1996;93:1433–6.
 15. Hansson E. Liposuction in Dercum's disease: clinical studies regarding Dercum's disease and the effect of liposuction. Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2011.
 16. Amine B., Leguilhard F., Benhamou C.L. Dercum's disease (adiposis dolorosa): a new case-report. *Joint Bone Spine* 2004;71(2):147–9.
 17. Donhauser G., Vieluf D., Ruzicka T. et al. Benigne symmetrische Lipomatose Launois-Bensaude Typ III und Bureau-Barrière-Syndrom. *Hautarzt* 1991;42:311–4.
 18. Herpertz U. Das Lipödem. *Z Lymphol* 1995;19:1–7.
 19. Dank J.P., Colven R. Protease inhibitor-associated angiolipomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:129–131.
 20. Dalziel K. The nervous system and adipose tissue. *Clin Dermatol* 1989;7:62–77.
 21. Lemont H., Picciotti J., Pruzansky J. Dercum's disease. *J Am Podiatry Assoc* 1979;69:389–91.
 22. Sierro C., Suter P.M., Vetter W. Painful lipoma? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:129–32.
 23. Kling D. Juxta-articular adiposis dolorosa. Its significance and relation to Dercum's disease and osteo-arthritis. *Arch Surg* 1937;34:599–630.
 24. Bonatus T.J., Alexander A.H. Dercum's disease (adiposis dolorosa). A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1986;205:251–3.
 25. Mella B.A. Adiposis dolorosa. *Univ Mich Med Cent J* 1967;33:79–81.
 26. Devillers A.C., Oranje A.P. Treatment of pain in adiposis dolorosa (Dercum's disease) with intravenous lidocaine: a case report with a 10-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:240–1.
 27. Held J.L., Andrew J.A., Kohn S.R. Surgical amelioration of Dercum's disease: a report and review. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:1294–6.
 28. La Trenta G. Endermologie versus Liposuction with External Ultrasound Assist. *Aesthetic Surg J* 1999;19(6):452–58.
 29. Kinney B. Liposuction surgery and the use of Endermologie. *Journal of Cutaneous Laser Therapy* 2001;3:13–50.
 30. Herbst K.L., Asare-Bediako S. Adiposis dolorosa is more than painful fat. *The Endocrinologist* 2007;17:326–334.
 31. Bollner R. Die Novocainbehandlung des morbus Dercum. *Klinische Wochenschrift* 1934;13:1786–1789.
 32. Koseifi S., Anaya E., Dronovalli G. et al. Dercum's Disease: An Unusual Presentation. *Pain Med* 2010;11:1430–1434.
 33. Desai M.J., Siriki R., Wang D. Treatment of Pain in Dercum's Disease with Lidoderm (Lidocain 5% Patch): A case report. *Pain Med* 2008;9:1224–1226.
 34. Reggiani M., Errani A., Staffa M. et al. Is EMLA effective in Dercum's disease? *Acta Derm Venereol* 1996;76:170–171.
 35. Iwane T., Maruyama M., Matsuki M. et al. Management of intractable pain in adiposis dolorosa with intravenous administration of lidocaine. *Anesth Analg* 1976;55:257–259.
 36. Atkinson R.L. Intravenous lidocaine for the treatment of intractable pain of adiposis dolorosa. *Int J Obes* 1982;6:351–357.
 37. Steiner J., Schiltz K., Heidenreich F. et al. Lipomatosis dolorosa—a frequently overlooked disease picture. *Nervenarzt* 2002;73:183–187.
 38. Reece P.H., Wyatt M., O'Flynn P. Dercum's disease (adiposis dolorosa). *J Laryngol Otol* 1999;113:174–176.
 39. Tiesmeier J., Warnecke H., Schuppert F. An uncommon cause of recurrent abdominal pain in a 63-year-old obese woman. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:434–437.
 40. Petersen P., Kastrup J. Dercum's disease (adiposis dolorosa). Treatment of the severe pain with intravenous lidocaine. *Pain* 1987;28:77–80.
 41. Singal A., Janiga J.J., Bossenbroek N.M. et al. Dercum's disease (adiposis dolorosa): a report of improvement with infliximab and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:717.
 42. Scholz J., Abele A., Marian C. et al. Low-dose methotrexate reduces peripheral nerve injury-evoked spinal microglial activation and neuropathic pain behavior in rats. *Pain* 2008;138:130–142.
 43. Gonciarz Z., Mazur W., Hartleb J. et al. Interferon alfa-2b induced long-term relief of pain in two patients with adiposis dolorosa and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997;27:1141.
 44. Palmer E.D. Dercum's disease: adiposis dolorosa. *Am Fam Physician* 1981;24:155–157.
 45. Brodovsky S., Westreich M., Leibowitz A. et al. Adiposis dolorosa (Dercum's disease): 10-year follow-up. *Ann Plast Surg* 1994;33:664–668.
 46. Spota B.B., Brage D. Cortisone therapy of Dercum's disease. *Dia Med* 1952;24:1930–1932.
 47. Greenbaum S.S., Varga J. Corticosteroid-induced juxta-articular adiposis dolorosa. *Arch Dermatol* 1991;127:231–233.
 48. Weinberger A., Wysenbec A.J., Pinkhas J. Juxta-articular adiposis dolorosa associated with rheumatoid arthritis. Report of 2 cases with good response to local corticosteroid injection. *Clin Rheumatol* 1987;6:446–448.
 49. Lange U., Oelzner P., Uhlemann C. Dercum's disease (Lipomatosis dolorosa): successful therapy with pregabalin and manual lymphatic drainage and a current overview. *Rheumatol Int* 2008;29:17–22.
 50. Tiesmeier J., Warnecke H., Schuppert F. An uncommon cause of recurrent abdominal pain in a 63-year-old obese woman. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:434–437.
 51. Campen R.B., Sang C.N., Duncan L.M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25–2006. A 41-year-old woman with painful subcutaneous nodules. *N Engl J Med* 2006;355:714–722.
 52. Pardo Refoyo J.L. Adiposis dolorosa (Dercum's disease) An Otorrinolaringol Ibero Am 1996;23:435–440.
 53. Herbst K.L., Rutledge T. Pilot study: rapidly cycling hypobaric pressure improves pain after 5 days in adiposis dolorosa. *J Pain Res* 2010;3:147–153.

Отчет о конференции «Внутривенная иммунотерапия в неврологии и ревматологии: теоретические аспекты, отечественный опыт применения»

Ярославль, 16 марта 2013 г.

16 марта 2013 г. в Ярославле была проведена 1-я российская конференция, посвященная возможностям применения внутривенной иммунотерапии в неврологии и ревматологии. Мероприятие было организовано кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославской государственной медицинской академии (ЯГМА) при поддержке Всероссийского общества неврологов, ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Российского комитета исследователей рассеянного склероза и Российской общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (ОНМБ).

С приветственным словом к участникам конференции выступил акад. РАМН, президент ЯГМА Ю.В. Новиков. Академик подчеркнул высокую значимость подобных конференций, охватывающих несколько специальностей и посвященных современным методам лечения.

С первым докладом выступила проф. Т.В. Латышева, руководитель отделения иммунопатологии взрослых и интенсивной терапии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (Москва). Она подробно остановилась на строении и механизмах действия внутривенных иммуноглобулинов и представила перечень всех заболеваний, при которых применяется это лечение. Было подчеркнуто, что основным действующим веществом при лечении аутоиммунных заболеваний являются исключительно иммуноглобулины класса G, тогда как препараты, содержащие иммуноглобулины классов A и M, имеют свою нишу для применения – септические состояния.

Следующим выступал член-корр. РАМН, заместитель директора ФГБУ НЦН РАМН по научной работе проф. М.А. Пирадов. Его доклад касался показаний и общих принципов внутривенной иммунотерапии в неврологии. Особое внимание было уделено вопросам безопасности и переносимости данного вида лечения, представление о которых у врачей обычно недостаточно полное. Именно это и является одной из основных причин, ограничивающих применение препаратов внутривенного иммуноглобулина человека в практике.

Доцент кафедры нервных болезней ЯГМА В.А. Буланова рассказала о своем опыте применения внутривенных иммуноглобулинов (ВИГ) класса G в педиатрической практике. Большой интерес у аудитории вызвали два клинических описания: 2-летнего ребенка с синдромом Миллера Фишера и пациента с опсоклонус-миоклонусом, прошедших курс терапии

ВИГ человека с хорошим результатом. Врачи из Ярославля четко следуют современным рекомендациям в медицине, при этом учитывают уникальный отечественный опыт применения ВИГ в детской практике.

Профессор Н.Н. Спирин выступил с докладом, посвященным возможностям лечебно-профилактических учреждений Ярославского региона в оказании диагностической и лечебной помощи пациентам с синдромом Гийена–Барре. Оказалось, что плазмаферез, которому в России отдают предпочтение в лечении данного заболевания, проводится только дискретным методом, что не позволяет провести патогенетическую терапию взрослым пациентам в полном объеме.

Старший научный сотрудник ФГБУ НЦН РАМН к.м.н. Н.А. Супонева рассказала о современных подходах к терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии с применением высокодозной внутривенной иммунотерапии. В докладе были отражены также общие принципы лечения



Президиум конференции: член-корр. РАМН проф. М.А. Пирадов, акад. РАМН Ю.В. Новиков, проф. Н.Н. Спирин

данного заболевания, в том числе упомянуты иммуносупрессоры, на которые в настоящее время возлагаются большие надежды.

Председатель ОНМБ проф. С.С. Никитин в первой части своего выступления познакомил аудиторию с современным определением миастенического криза и осветил такие актуальные вопросы, как алгоритм диагностики и ведения таких больных, возможность выделения предикторов данного состояния. Вторая часть его выступления была посвящена уникальному по своим клиническим проявлениям и достаточно сложному в диагностике аутоиммунному заболеванию — мультифокальной моторной нейропатии. Участникам конференции были продемонстрированы несколько клинических примеров пациентов с парезами и атрофией мышц рук при отсутствии сенсорных нарушений — типичным симптомокомплексом, наблюдающимся при мультифокальной моторной нейропатии.

Руководитель Центра рассеянного склероза ВМА им. С.М. Кирова проф. Г.Н. Бисага рассказал о своем опыте успешного применения препаратов ВИГ человека, обогащенных иммуноглобулинами класса М, при рассеянном склерозе (РС). Профессор акцентировал внимание на том, что в возглавляемом им центре наблюдаются несколько больных РС, достичь и поддерживать стойкую ремиссию которых удается регулярными инфузиями ВИГ. Сотрудник Московского городского центра РС д.м.н. М.В. Давыдовская продемонстрировала собственные данные по этому же вопросу и озвучила принципиальную позицию своего учреждения: внутривенная иммунотерапия может быть назначена в таких редких случаях, как обострение РС на фоне беременности, непереносимость терапии 1-й линии, и может рассматриваться только как терапия 2-й или 3-й линии.

Доклад заместителя главного врача МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ к.м.н. А.И. Крапивкина был посвящен иммунокоррекции в детской эпилептологии и основан на собственных наблюдениях.

Завершала конференцию проф. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Г.А. Лыскина. Она познакомила



Аудитория Ярославской государственной медицинской академии.
Докладчик — к.м.н. Н.А. Супонева

аудиорию с основными направлениями применения внутривенной иммунотерапии в детской ревматологии. Особый интерес вызвала часть доклада, посвященная диагностике и лечению болезни Kawasaki — острого аутоиммунного васкулита коронарных и других артерий, характерного исключительно для детского возраста. Суммируя и анализируя свой уникальный опыт наблюдения за достаточно большой группой таких пациентов, докладчик подчеркнула, что внутривенная иммунотерапия должна быть назначена в данном случае как можно скорее, чтобы предотвратить развитие тромбозов и аневризм пораженных сосудов.

В заключительной части конференции были даны ответы на вопросы из зала, сопровождавшиеся оживленной дискуссией. Участники отметили, что мероприятие оказалось особенно интересным благодаря мультидисциплинарному подходу и широте освещаемых в докладах вопросов. Проф. Н.Н. Спирин пригласил всех принять участие в следующей конференции, посвященной демиелинизирующим заболеваниям центральной и периферической нервной системы, которая будет проходить в 2014 г. здесь же, в одном из старейших городов России — Ярославле.

Оргкомитет конференции

О проведении «круглого стола» регионального отделения Общества специалистов по нервно-мышечным болезням в Республике Татарстан

Казань, 17 апреля 2013 г.

Проведенное в Казани мероприятие еще раз подтвердило, что Россия — велика, а ее медицина — при всех объективных сложностях — на достойном уровне.

На заседании I Учредительной конференции Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (РОО ОНМБ), которое состоялось в Москве в конце ноября 2012 г., было принято решение о создании широкой сети филиалов Общества по всей России. Особенно горячо эта идея была поддержана членом Экспертного совета по электромиографии проф. Ф.И. Девликамовой (Казань).

Всего несколько месяцев понадобилось на то, чтобы региональное отделение РОО ОНМБ в Республике Татарстан организовало свое первое мероприятие — «круглый стол» специалистов по нервно-мышечным болезням, проведенное 17 апреля 2013 г.

Зал был полон: присутствовало более 50 профессионалов в области клинической электромиографии из Казани, Набережных Челнов, Альметьевска, Йошкар-Олы и Чебоксар. Это еще раз говорит о необходимости, важности и своевременности объединения врачей одной, специфической, специализации.

Эпоха электронной связи предоставляет профессионалам огромные возможности в обмене информацией, но, как показывает жизнь, она не может заменить живого и действенного общения, которое как раз и способствует развитию научной мысли.

Заполненный зал бизнес-центра «Корстон», где проходило мероприятие, — еще одно подтверждение того, что специалистам по нервно-мышечным болезням Татарстана остро не хватает непосредственных, живых контактов для обмена идеями и опытом.



Заседание «круглого стола»

Именно эта мысль была главной в выступлении председателя РОО ОНМБ проф. С.С. Никитина (Москва), открывшего «круглый стол». Его видение целей создания Общества и результатов уже проведенных мероприятий за 2 года работы обозначили перспективы развития и планы на будущее.

Большой интерес у научной публики вызвал доклад С.С. Никитина, посвященный необходимости ревизии электромиографических (ЭМГ) стадий денервационно-реиннервационного процесса (ДРП) для клинической практики. Было отмечено, что ЭМГ-стадии ДРП справедливы, если установлена денервационная причина изменений, т. е. доказан невральная причина поражений периферического нейромоторного аппарата.

Доцент А.А. Рогожин (Казань) рассказал об эпидемиологии, особенностях клиники и дифференциально-диагностических критериях метаболических миопатий. Докладчик подробно остановился на диагностических возможностях при данной патологии с акцентом на ЭМГ-изменениях, активности мышечных ферментов и данных биопсии ткани, которая имеет наибольшую диагностическую ценность у больных с метаболическим миопатиями.

Доклад доц. Р.А. Дзамукова (Казань) был посвящен возможностям гистологического исследования мышц в условиях патологоанатомического отделения Республиканской клинической больницы. Всесторонне был рассмотрен вопрос целесообразности и наличия показаний к биопсии скелетной мышцы, определен круг нервно-мышечных болезней, при которых биопсийное исследование мышц малоинформативно. Выступающий подчеркнул, что исследование биопсийного материала — одно из многих исследований, необходимых для верификации диагноза, а морфологическая картина, выявленная при изучении гистологических препаратов, не может интерпретироваться в отрыве от клинических данных.

Проф. С.С. Никитин продолжил программу мероприятия докладом о болезни Помпе, в котором осветил современный взгляд на проблему заболевания в целом, подчеркнув ее клиническое многообразие и гетерогенность. Докладчик подробно остановился на новых диагностических возможностях при данной форме патологии, раскрыл проблему фенотипа данного заболевания с характеристикой пациентов с неклассической формой болезни. Была предложена схема скрининга и указаны возможные клинико-лабораторные изменения, по которым можно заподозрить болезнь Помпе.



Президиум «круглого стола» (слева направо): проф. С.С. Никитин, проф. Ф.И. Девликамова, доц. А.А. Рогожин

Немалый интерес у аудитории вызвал доклад проф. Ф.И. Девликамовой (Казань), подготовленный в соавторстве с к.м.н. Н.Г. Савицкой (Москва). Доклад начался с освещения острых назревших проблем электромиографии, которые предстоит решать созданному в республике региональному обществу специалистов по нервно-мышечным болезням. Было подчеркнуто, что сегодня используются далеко не все возможности нейрофизиологических методов в диагностике болезней периферических нервов и мышц, в связи с чем

полученных результатов исследований бывает недостаточно для подтверждения клинического диагноза. Прозвучали данные о частоте расхождений клинических диагнозов и данных ЭМГ-изменений.

Один из важных вопросов, прозвучавший в выступлении председателя регионального отделения специалистов по нервно-мышечным болезням проф. Ф.И. Девликамовой, заключался в том, каким видит профессиональное татарстанское сообщество будущее их нового объединения. Надо полагать, что ни у одного из участников «круглого стола» не возникло сомнений по поводу необходимости и значимости объединения для совместного профессионального роста.

Оживленная дискуссия, которой завершился «круглый стол», еще раз показала, что краеугольным камнем нового объединения стало единодушие присутствующих в желании повышать свой профессиональный уровень. Высказанных предложений было множество, и это говорит о готовности регионального отделения ОНМБ в Республике Татарстан много и плодотворно работать, чтобы, объединившись, войти в число лидеров этой сферы медицинской науки.

Ф.И. Девликамова

Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов*

Часть II: E–L

E-1 (Input Terminal 1) = **вход усилителя I**. Вход дифференциального усилителя, в котором негативный по отношению ко второму входу потенциал вызывает отклонение наблюдаемой кривой (потенциала) вверх от нулевой линии. Синоним *активный электрод*.

E-2 (Input Terminal 2) = **вход усилителя II**. Вход дифференциального усилителя, в котором негативный по отношению ко второму входу потенциал вызывает отклонение наблюдаемой кривой (потенциала) вниз от нулевой линии. Синоним *референтный электрод*.

E:I ratio = **отношение E:I**. В исследованиях вегетативной нервной системы: отношение самого длинного электрокардиографического R–R интервала во время выдоха к самому короткому во время вдоха. В основном используется для оценки парасимпатического контроля частоты сердечных сокращений.

Early recruitment = **раннее рекрутирование**. Паттерн рекрутирования потенциалов двигательных единиц, регистрируемый в случаях уменьшения числа мышечных волокон в двигательной единице (ДЕ) или в тех случаях, когда сила, генерируемая мышечными волокнами, снижена. Даже для развития произвольного минимального усилия рекрутируется большее число ДЕ, чем можно было бы ожидать; насыщенный электромиографический паттерн регистрируется в ответ на незначительное мышечное напряжение. Характерно для первично-мышечного уровня поражения (миопатий).

Earth electrode = **заземляющий электрод** (синоним *ground electrode*). Электрод, соединяющий обследуемого с землей, являющейся большим электропроводящим телом. Используется как референтная точка нулевого потенциала.

EDX – аббревиатура, сокращение терминов **Electrodiagnosis** (= электродиагноз), **Electrodiagnostic** (= электродиагностика), **Electrodiagnostic medicine** (= электродиагностическая медицина).

Electrical inactivity = **отсутствие электрической активности** (см. *electrical silence*).

Electrical silence = **электрическое молчание**. Отсутствие регистрируемой электрической активности биологического или небологического происхождения. Обязательно указывается чувствительность и уровень шума прибора.

Electrocorticography = **электрокортикография**. Метод отведения потенциалов при помощи электродов, накладываемых непосредственно на кору головного мозга. Используется при нейрохирургических вмешательствах для интраоперационной регистрации спонтанной электрической активности мозга (электроэнцефалограммы) или потенциалов, регистрируемых в ответ на стимуляцию периферических сенсорных путей.

Electrode = **электрод**. Устройство, предназначенное для регистрации электрического потенциала (регистрающий электрод) или нанесения электрического раздражения (стимулирующий электрод). В клинической практике для регистрации электрического потенциала или для электрической стимуляции требуются два активных и заземляющий электроды.

Electrodiagnosis (EDX) = **электродиагноз**. Научный метод регистрации и анализа биологических электрических сигналов в центральной, периферической и вегетативной нервной системе и мышцах. См. также *clinical electromyography, electromyography, electroneurography, electroneuromyography, evoked potentials, electrodiagnostic medicine, electrodiagnostic medicine consultation, electrodiagnostic medicine consultant*.

Electrodiagnostic medicine – особая область медицинской практики, в которой врач суммирует собранную информацию по истории заболевания, данные клинического осмотра и результаты, полученные при регистрации электрических потенциалов при исследовании нервной системы и мышц с целью диагностики и назначения лечения болезней центральной, периферической и вегетативной нервной системы, нервно-мышечной передачи и мышц. См. также *electrodiagnosis, electrodiagnostic medicine, electrodiagnostic medicine consultation, electrodiagnostic medicine consultant*.

Electrodiagnostic medicine consultant = **консультант по электродиагностической медицине**. Врач-специалист, специально обученный правильному сбору анамнеза, клиническому осмотру, регистрации и анализу электрических потенциалов, получаемых при исследовании нервной системы и мышц с целью диагностики и установления диагноза и назначения лечения болезней центральной, периферической и вегетативной нервной системы, нервно-мышечной

передачи и мышц. См. также *electrodiagnosis, electrodiagnostic medicine, electrodiagnostic medicine consultation*.

Electrodiagnostic medicine consultation = **электродиагностическая медицинская консультация**. Процедура медицинской оценки, при которой специально обученный врач-специалист (консультант по электродиагностической медицине) собирает медицинскую информацию, проводит осмотр и суммирует результаты анализа электрических потенциалов, полученных с использованием научных методов электродиагностической медицины при исследовании нервной системы и мышц с целью диагностики и лечения заболевания центральной, периферической и вегетативной нервной системы, нервно-мышечной передачи и мышц. См. также *electrodiagnosis, electrodiagnostic medicine, electrodiagnostic medicine consultant*.

Electromyogram = **электромиограмма** — запись, полученная при помощи электромиографа.

Electromyograph = **электромиограф** — прибор, используемый для активации, регистрации, обработки и отображения электрических потенциалов, регистрируемых для анализа функции центральной, периферической и вегетативной нервной системы, нервно-мышечной передачи и мышц.

Electromyography (EMG) = **электромиография (ЭМГ)**. Строго говоря, регистрация и анализ активности введения, спонтанной и произвольной активности мышц с помощью регистрирующего электрода (игольчатого для инвазивной ЭМГ или накожного при кинезиологических исследованиях).

Electroneurography = **электронейрография (ЭНГ)** — регистрация и изучение потенциалов действия периферических нервов. Синоним *nerve conduction studies* — изучение проведения нервов.

Electroneuromyography (ENMG) = **электронейромиография (ЭНМГ)** — совокупность нейрофизиологических методов ЭМГ и ЭНГ. Синоним *clinical electromyography* — клиническая электромиография. Предпочтителен термин *electrodiagnostic medicine consultation*.

EMG = ЭМГ — аббревиатура для обозначения термина *электромиография*.

End-plate activity = **активность концевой пластинки** — спонтанная электрическая активность, регистрируемая игольчатым электродом в области концевой пластинки на мышечном волокне. По морфологии различают несколько видов потенциалов.

1. Монофазные: низкоамплитудные (10–20 мкВ) негативные потенциалы малой длительности (0,5–1,0 мс), отличающиеся плотным паттерном с неопределяемой частотой. Скорее всего, являются экстрацеллюлярно регистрируемыми, нераспространяющимися миниатюрными потенциалами концевой пластинки. Описываются как «шум концевой пластинки», «шум морской раковины».

2. Бифазные: среднеамплитудные (100–300 мкВ) потенциалы малой длительности (2–4 мс), следующие короткими пачками (50–100 Гц). Эти распространяющиеся потенциалы генерируются мышечным волокном в ответ на раздражение терминальных ветвлений аксона. Относятся к бифазным спайковым потенциалам, спайкам концевой пластинки и ошибочно относятся к потенциалам нерва. Иногда бифазные потенциалы имеют первоначально положительное отклонение.

3. Трифазные: по своей природе сходны с бифазными потенциалами, но имеют 3 фазы и первоначально положительное отклонение спайка. В отличие от потенциалов фибрилляций имеют нерегулярный паттерн появления.

End-plate noise = **шум концевой пластинки**. См. *end-plate activity* (активность концевой пластинки, монофазная).

End-plate potentials (EPP) = **потенциал концевой пластинки (ПКП)** — нераспространяющийся мембранный потенциал, генерируемый на постсинаптической мембране мышечного волокна при высвобождении ацетилхолина из пресинаптической терминали в ответ на потенциал действия нерва.

End-plate spike = **спайк концевой пластинки**. См. *end-plate activity* (активность концевой пластинки, бифазная).

End-plate zone = **зона концевой пластинки** — область мышцы, где сконцентрированы нервно-мышечные пластинки (синапсы).

ENG = ЭНГ — аббревиатура для обозначения термина *электронейрография*.

ENMG = ЭНМГ — аббревиатура для обозначения термина *электронейромиографии*.

Entrapment neuropathy = **нейропатия сдавления**.

Ephapse = **эфапс** — место, участок плотного соприкосновения, в котором потенциал действия с одного мышечного волокна или аксона может привести к деполяризации соседнего мышечного волокна или аксона и напрямую генерировать в них потенциал действия.

Ephaptic transmission = **эфаптическое возбуждение** или **эфаптическая трансмиссия** — генерация потенциала действия в нервном волокне или мышечном волокне в результате эфапса. Считается, что в основе генерации комплексных повторяющихся разрядов, биохимических разрядов и гемифациального спазма лежит механизм эфаптического возбуждения.

EPSP = **ВПСП** — аббревиатура для обозначения термина *возбуждающий постсинаптический потенциал*.

Erb's point = **точка Эрба** — проекционная точка на коже кнаружи от грудино-ключично-сосцевидной мышцы на уровне V–VI шейных позвонков, при стимуляции которой возбуждаются аксоны, составляющие верхний пучок плечевого сплетения.

Erb's point stimulation = **стимуляция точки Эрба** — чрескожная электрическая стимуляция *n. supraclav.*

vicularis во время активации верхнего пучка плечевого сплетения.

Evoked potential = **вызванный потенциал** — любой электрический сигнал в ответ на стимул, тесно связанный с ним по времени. Обычно речь идет о потенциалах, регистрируемых в ответ на электрическую стимуляцию чувствительных рецепторов или нервных стволов непосредственно выбранной области коры головного или спинного мозга, а также мышцы. См. также *auditory evoked potential, brainstem auditory evoked potential, somatosensory evoked potential, visual evoked potential, compound muscle action potential, compound sensory nerve action potential*.

Evoked potentials studies — регистрация и анализ электрических волн (ответов) биологического происхождения в ответ на электрический, магнитный или физиологический стимул. Стимул наносится на специфический моторный или сенсорный рецептор, и получаемая волна регистрируется на всем анатомическом протяжении путей проведения импульса по периферической и центральной нервной системе. Возможна регистрация ответов на стимуляцию одного сенсорного или моторного нервного волокна (в этом случае указываются условия регистрации). См. также *auditory evoked potential, brainstem auditory evoked potential, visual evoked potential, somatosensory evoked potential*.

Evoked response = **вызванный ответ**. Термин считается тавтологией, вышел из употребления. См. *evoked potential*.

Excitability = **возбудимость** — способность живой ткани отвечать на действие раздражителя возникновением процесса возбуждения с изменением физиологических свойств.

Excitatory postsynaptic potential (EPSP) = **возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)** — деполяризация постсинаптической мембраны в результате поступления импульса в возбуждающий химический синапс. Восходящая фаза ВПСП длится около 2 мс, а нисходящая — 10–15 мс; не зависит от величины потенциала, поэтому потенциалы могут суммироваться по амплитуде. Ионный механизм ВПСП аналогичен механизму генерации потенциала концевой пластинки. Выделившийся из синаптических пузырьков под действием электрического импульса медиатор действует на постсинаптическую мембрану, в результате чего в течение 1–2 мс открываются специфические натриевый и калиевый каналы. Ионы натрия входят в клетку, а ионы калия выходят из нее в соответствии с их градиентами концентрации, вызывая деполяризацию постсинаптической мембраны, т. е. ВПСП. Одиночный ВПСП не может вызвать деполяризацию пороговой величины, необходимой для возникновения потенциала действия. Деполяризующие эффекты нескольких ВПСП суммируются. ВПСП приближает потенциал клетки к пороговому значению и облегчает возник-

новение потенциала действия. Различают пространственную и временную суммацию.

Exploring electrode = **исследующий электрод**. Синоним *active electrode, recording electrode* (активный или регистрирующий электрод).

F reflex = **F-рефлекс**. Вышедшее из употребления обозначение F-волны.

F response = **F-ответ**. Вышедшее из употребления обозначение F-волны.

F wave = **F-волна** — суммарный потенциал действия, регистрируемый с мышцы при супрамаксимальной электрической стимуляции нерва. F-волна имеет амплитуду меньше, чем амплитуда M-волны с той же мышцы (1–5 % амплитуды M-волны), нестабильную форму, варьирует по латентности и может генерироваться не на каждый последующий стимул. Регистрируется как с мышц рук, так и с мышц ног, латентность тем больше, чем дистальнее располагается точка стимуляции. Впервые зарегистрирована с мышц ног, отсюда в названии присутствует буква «F» (англ. *foot* — нога). Термин *F wave* введен в 1950 г. J.W. Magladery и D.B. McDougal. Относится к поздним ответам.

Facial neuropathy = **лицевая нейропатия** — клинический диагноз слабости или паралича в результате нарушения функции 7-й пары черепных нервов — лицевого нерва. Под параличом Белла понимают лицевою нейропатию при воспалительном поражении лицевого нерва.

Facilitation = **облегчение (фасилитация)** — увеличение ответа при электрической стимуляции одним и тем же стимулом. Встречается в двух случаях:

1. Увеличение при улучшении нервно-мышечной передачи в результате возбуждения ранее не активированных мышечных волокон. Может определяться несколькими способами: инкремент ответа — воспроизводимое увеличение амплитуды и площади последующих M-волн при ритмической стимуляции нерва; постактивационное или посттетаническое облегчение (или фасилитация) — стимуляционное исследование повторяется через несколько секунд после короткого периода (от 2 до 60 с) тетанической стимуляции нерва или после произвольного максимального напряжения мышцы, что приводит к изменению конфигурации M-волны (волн) по сравнению с исходным исследованием расслабленной мышцы. В результате происходят следующие изменения: а) уменьшение (восстановление) декремента в ответ на низкочастотную ритмическую стимуляцию (2–5 Гц); б) инкремент после напряжения мышцы — увеличение амплитуды и площади M-волны в ответ на последующий однократный супрамаксимальный стимул. Не следует путать с *псевдофасилитацией*, наблюдаемой у здоровых лиц в ответ на ритмическую высокочастотную стимуляцию нерва (20–50 Гц) или после максимального произвольного усилия. Данный феномен отражает

уменьшение временной дисперсии активируемой совокупности мышечных волокон и суммации их потенциалов действия: характеризуется увеличением амплитуды М-волны при соответствующем уменьшении ее длительности. При этом не происходит увеличения площади негативной фазы последующих М-волн;

2. Увеличение амплитуды вызванного моторного потенциала в результате фонового напряжения мышцы.

Far-field = **дальнее поле, дальняя зона, дальнопольный** — область, где линии изопотенциального напряжения, связанного с источником тока, меняются медленно на небольшом отрезке. В некоторых случаях термин используют для описания потенциала, который не меняется по латентности, амплитуде или полярности на большом расстоянии; альтернативными определениями являются *boundary potential* (пограничный потенциал), *junctional potential* (соединительный потенциал). Термины *near-field* (ближнее поле, ближняя зона, ближнепольный) и *far-field* являются произвольными определениями, так как точного понимания, где заканчивается область ближнего поля и начинается область дальнего поля, нет. Интуитивно отличия между явлениями пытаются объяснить тем, что в ближнем поле можно ожидать всякие резкие изменения (это похоже на интерференцию или дифракцию, где все радикально меняется в пределах малых смещений по расстоянию), в то время как в дальнем поле все «спокойно».

Fasciculation = **фасцикуляции** — неритмичные, спонтанные быстрые сокращения мышечных волокон, принадлежащих одной двигательной единице. Спонтанная активность одной или нескольких двигательных единиц может вызвать видимое в покое подкожное сокращение мышц конечностей, туловища, а также языка. При значительном увеличении территории двигательной единицы фасцикуляция может вызвать произвольное движение или вздрагивание конечности. Электрический потенциал, соответствующий фасцикуляции, называется потенциалом фасцикуляции. Исторически неверно фасцикуляции в языке называли фибрилляциями (термин исключен из употребления). Фасцикуляции отличаются от миокимий — одномоментных или последовательных сокращений множества двигательных единиц, проявляющихся волнообразным сокращением мышечных волокон (см. *myokymia*).

Fasciculation potential = **потенциалы фасцикуляций (ПФЦ)** — проявление спонтанной активности двигательных единиц в покое, поэтому их параметры совпадают с регистрируемыми при произвольном усилии потенциалами двигательных единиц. ПФЦ неритмичны, акустически представляют собой достаточно громкий глухой звук («печатание по перрону»); чаще всего имеют редкую частоту, что требует

ожидания при регистрации (отдельные ПФЦ); могут возникать группами. Разделение ПФЦ на «доброкачественные» и «злокачественные» считается устаревшим; при описании ПФЦ указывается их амплитуда, длительность, стабильность и фазность (полифазия) спонтанных ПФЦ. Диагностическая ценность ПФЦ спорна, так как они являются неспецифическим феноменом и регистрируются при нейрональном, аксональном уровнях поражения, а также описаны и при некоторых первично-мышечных заболеваниях.

Fatigue = **утомление** — состояние, возникающее при длительной нагрузке. Мышечное утомление — состояние, возникающее после произвольных повторных сокращений или электрической стимуляции, проявляющееся снижением силы и скорости сокращения мышечных волокон, сопровождается ощущением усталости и снижением функциональных возможностей.

Fiber density = **плотность (распределения) волокон**.

1. Анатомически — число мышечных или нервных волокон на единицу площади;
2. В электромиографии одиночных мышечных волокон (*single fiber electromyography*) — среднее число потенциалов действия отдельных мышечных волокон, удовлетворяющих критериям по амплитуде и времени подъема, входящих в одну двигательную единицу, располагающуюся в зоне отведения игольчатого электрода, для регистрации активности отдельных мышечных волокон при совершении минимального произвольного усилия. См. также *single fiber electromyography, single fiber needle electrode*.

Fibrillation = **фибрилляции** — спонтанные сокращения отдельных мышечных волокон, которые невозможно увидеть через кожу. Термин часто используют для обозначения потенциалов фибрилляций, что является более правильным.

Fibrillation potentials (FP) = **потенциалы фибрилляций (ПФ)** — потенциалы действия отдельных мышечных волокон, появляющиеся спонтанно или после перемещения игольчатого электрода в мышце. Обычно имеют устойчивую частоту, состоят из двухфазных или трехфазных спайков малой длительности (обычно < 5 мс) с начальным положительным отклонением и амплитудой от пика до пика < 1 мВ. Если электрод находится в непосредственной близости от мышечного волокна, генерирующего бифазный ПФ, начальное отклонение может быть негативным. Акустически напоминает «шум дождя по металлической крыше».

Firing pattern = **паттерн возбуждения (или срабатывания)** — качественное и количественное описание последовательности появления электрических разрядов или волн анализируемых потенциалов, регистрируемых с нерва или мышцы.

Firing rate = **частота, частота появления** — частота повторения анализируемого потенциала в записи.

Обычно анализируется частота регистрируемого потенциала и других потенциалов с силой сокращения мышцы.

Flexor reflex = **сгибательный рефлекс** — рефлекс в ответ на болевое кожное раздражение или серию электрических стимулов, которые активируют мышцы-сгибатели, что приводит к отдергиванию конечности и прекращению раздражения. У человека сгибательный рефлекс хорошо воспроизводится только в ногах.

Frequency = **частота** — число полных циклов повторяющихся волн в 1 с. Измеряется в Герцах (Гц) или циклах в секунду (ц/с).

Frequency analysis = **частотный анализ** — определение частот, составляющих регистрируемую волну, с определением абсолютной или относительной амплитуды для каждой компонентной частоты.

Full interference pattern — см. *interference pattern*.

Full wave rectified EMG = **полностью ректифицированная ЭМГ-кривая** (синоним *исправленная ЭМГ-кривая*) — ЭМГ-кривая, полученная в результате обработки «сырого» сигнала методом ректификации. Метод предполагает определение абсолютного значения ЭМГ-сигнала; чтобы «перепрыгнуть» через отрицательные фазы используется электронный модуль. Острые пики (высокие частоты) в ректифицированной (исправленной) ЭМГ, могут быть уменьшены благодаря электронной интеграции, включающей сглаживание или фильтрацию ЭМГ для снижения высокочастотной составляющей сигнала. После ректификации (исправления) и интеграции интерференционной ЭМГ ее можно характеризовать количественно, измерив амплитуду интегрированной ЭМГ. Данный вид обработки ЭМГ-сигнала используется в кинезиологии для сопоставления изменений интегрированной ЭМГ и силы. Между интегрированной ЭМГ и развиваемой мышцами силой имеется тесная взаимосвязь, ограниченная только изометрическими условиями регистрации, при которых мышца сокращается, не изменяя своей длины. В этих условиях между интегрированной ЭМГ и силой может наблюдаться линейная или криволинейная взаимосвязь. Это означает, что величина ЭМГ позволяет достоверно оценить величину силы, образуемой мышцей.

Functionnal refractory period = см. *refractory period*.

Generator = **генератор**. В теории объемного проведения — источник электрической активности, например потенциала действия.

Giant motor unit action potentials = **гигантские потенциалы двигательных единиц** — потенциалы, регистрируемые игольчатыми электродами в мышце и имеющие амплитуду (от пика до пика) и длительность больше допустимых верхних границ нормы для соответствующего возраста у здорового человека. Термин вышел из употребления.

Giant somatosensory evoked potential = **гигантские соматосенсорные потенциалы** — увеличенные по амплитуде потенциалы, обычно регистрируемые при корковом рефлекторном миоклонусе, что является следствием гипервозбудимости коры головного мозга.

Grid 1 = вход усилителя 1, а также активного или исследуемого электрода. Синонимы *G1* (вышел из употребления), *E-1*.

Grid 2 = **вход усилителя 2**, а также активного или исследуемого электрода. Синонимы *G2* (термин вышел из употребления), *E-2*.

Ground electrode = **заземляющий электрод** — электрод, соединяющий обследуемого с большим электропроводящим телом (таким, как земля), использующийся как референтная точка нулевого потенциала.

Grouped discharge = **сгруппированный разряд**. Термин, исторически используемый для описания трех феноменов: 1) нерегулярных, произвольно группирующихся потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), например при физиологическом треморе напряжения; 2) произвольного группирования ПДЕ при миокимии; 3) повторяющегося срабатывания ПДЕ. Предпочтительно использование термина *repetitive discharge* (*повторные разряды*).

Guillain-Barre syndrome (GBS) = **синдром Гийена-Барре (СГБ)**. Эпоним, чаще подразумевает *острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП)*. Также известен как *Landry-Guillain-Barre syndrome* (*синдром Ландри-Гийена-Барре*) или *Landry-Guillain-Barre-Strohl syndrome* (*синдром Ландри-Гийена-Барре-Штроля*).

H reflex (Hoffmann reflex) — рефлекс Хоффмана, см. *H wave*.

H response — см. *H wave*.

H wave = **H-волна** — суммарный вызванный потенциал мышцы с постоянной латентностью, возникающий при стандартных условиях регистрации в мышце при электрической стимуляции Ia-афферентов смешанного нерва, которые моносинаптически возбуждают α -мотонейроны, что приводит к синхронизированному эфферентному залпу и сокращению мышц. Свое название *H-волна* получила по первой букве фамилии немецкого исследователя Hoffmann, описавшего ее в 1918 г. в камбаловидной мышце. По сравнению с максимальной амплитудой M-волны той же мышцы H-волна имеет меньшую амплитуду, большую латентность. Оптимально регистрируется в ответ на стимул большой длительности (500–1000 мкс) и более низкой интенсивности, относительно стимула, вызывающего M-волну максимальной амплитуды. H-волна является эквивалентом ахиллова рефлекса и в норме у взрослых регистрируется в мышцах голени (икроножной и камбаловидной) при стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке, а также в четырехглавой мышце бедра при

стимуляции бедренного нерва под пупартовой связкой. У детей и подростков Н-волна может вызываться в мышцах стоп и кистей при стимуляции срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов.

Habituation = **габитуация** — привыкание к повторяющимся стимулам, проявляется уменьшением параметров рефлекторных моторных или иных ответов, особенно в случаях использования ритмической стимуляции с малыми интервалами между импульсами.

Hemifacial spasm = **гемифациальный спазм** (синонимы *лицевой гемиспазм*, *фациальный гемиспазм*) — клинический симптом, проявляющийся безболезненными частыми повторными произвольными сокращениями лицевой мускулатуры, иннервируемой ипсилатеральным лицевым нервом, как правило, односторонними. ЭМГ-исследование выявляет короткие разряды из сгруппированных потенциалов двигательных единиц, которые чаще всего присутствуют в нескольких мышцах, иннервируемых лицевым нервом.

Herz (Hz) = **Герц (Гц)** — единица частоты, синоним *цикл в секунду*.

Hoffmann reflex = **рефлекс Хоффманна**. См. *H wave*.

Hyperekplexia = **гиперэкплексия** — клиническое состояние, проявляющееся патологической стартл-реакцией. Предполагается, что гиперэкплексия является вариантом стволовой (ретикулярной) рефлекторной миоклонии. Неожиданный звук, вспышка света, прикосновение вызывают стереотипную генерализованную миоклоническую реакцию в виде резкого вздрагивания, обычно вовлекающую мышцы верхней половины тела: 1) кивательные (разгибание головы), 2) мимические (моргание, гримаса), 3) мышцы пояса верхних конечностей (поднимание плеч, сгибание и отведение рук, сжатие кистей в кулак). Может сопровождаться вскрикиванием, вскакиванием со стула, прыжком и падением. При гиперэкплексии не происходит привыкания к стимулу, повторное раздражение вызывает одинаковое вздрагивание; может быть приобретенной (например, при синдроме ригидного человека) или наследственной (точечная мутация гена на хромосоме 5, кодирующего $\alpha 1$ -подтип глициновых рецепторов).

Hyperpolarization = **гиперполяризация** — повышение отрицательной разности потенциалов между наружной и внутренней сторонами мембраны клеток возбудимых тканей, находящихся в состоянии физиологического покоя. Различают пассивную (ПГ) и активную (АГ) гиперполяризацию. ПГ возникает при прохождении через мембрану электрического тока входящего напряжения (анод — снаружи, катод — внутри); АГ возникает при повышении прони-

цаемости мембраны для ионов K^+ или Cl^- (пример АГ — тормозной постсинаптический потенциал).

Hypertonia = **гипертония** (мышечная). См. *tone, tonus*.

Hypotonia = **гипотония** (мышечная). См. *tone, tonus*.

Hz = **Герц**.

Impulse blocking = **блок (проведения) импульса**. См. *blocking*.

Inching = **инчинг** — метод исследования, подразумевающий пошаговую стимуляцию нерва с короткими расстояниями между точками стимуляции. Используется для обнаружения участка фокального замедления или блока проведения.

Incomplete activation = **неполная активация** — уменьшение числа активизируемых потенциалов двигательных единиц со снижением частоты их рекрутирования (до 5–10 Гц) при максимальном произвольном усилии. Встречается при поражениях верхнего мотонейрона, болях при мышечном сокращении, конверсионных и соматоформных расстройствах и симуляции. Не путать с редуцированным рекрутированием (*reduced recruitment*).

Increment after exercise = **вработывание после упражнения**. См. *фасилитация*

Incrementing response = **инкрементный (облегчающий) ответ** — воспроизводимое увеличение амплитуды и/или площади последующих М-ответов в ответ на ритмическую стимуляцию (РС) нерва. Необходимо указать частоту и число предъявляемых стимулов. Обычно наблюдается в двух ситуациях: 1) у здоровых лиц М-волна может меняться в ответ на РС — амплитуда прогрессивно увеличивается, а длительность уменьшается, при этом площадь остается неизменной. Данный феномен называется псевдофасилитацией (псевдооблегчением); 2) при нарушениях нервно-мышечной передачи — в ответ на РС увеличивается как амплитуда, так и площадь М-волны. Этот феномен называется фасилитацией (облегчением). Термин имеет противоположное термину *decrementing response* (*декрементный ответ*) значение.

Indifferent electrode = **индифферентный электрод**. Синоним *different electrode* (*референтный электрод*).

Термин вышел из употребления.

Inhibitory postsynaptic potential (IPSP) = **тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП)** — локальный потенциал, гиперполяризирующий мембрану в ответ на активацию синаптической передачи, обусловлен повышением проницаемости мембраны для ионов Na^+ , K^+ , Cl^- и Ca^{2+} .

Injury potential = **потенциал повреждения (ПП)** — разность потенциалов, регистрируемая между поврежденным (механически, термически, электрически и т. д.) и интактным (неповрежденным) участками клетки (ткани). ПП обусловлен потенциалом покоя и связан с ним. Поврежденный участок заряжен отрицательно по отношению к неповрежденному. Наибольшую величину ПП имеет непосредственно

в момент повреждения и падает с течением времени вследствие формирования мембраноподобных структур в месте повреждения. Синоним *demarcation potential* (демаркационный потенциал). Электрический ток между поврежденным и интактным участками нервного или мышечного волокна оказывает раздражающее и повреждающее действие на соседние участки клеточной мембраны. В электродиагностической медицине рассматривается при описании активности введения и спонтанной активности. См. *insertion activity, fibrillation potentials, positive sharp waves*.

Input terminal 1 = вход усилителя 1 — вход дифференциального усилителя, в котором негативный по отношению ко 2-му входу потенциал вызывает отклонение изображения потенциала вверх от нулевой линии. Синонимы: *active electrode* (активный электрод), *recording electrode* (исследующий электрод), *E 1, grid 1* (выходит из употребления).

Input terminal 2 = вход усилителя 2 — вход дифференциального усилителя, в котором негативный по отношению ко 2-му входу потенциал вызывает отклонение изображения потенциала вниз от нулевой линии. Синонимы: *reference electrode* (референтный электрод), *E-2, grid 2* (выходит из употребления).

Insertion activity = активность введения — электрическая активность, обусловленная введением или перемещением игольчатого электрода в мышце. Наряду со спонтанной активностью (потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами) выраженность активности введения описывается как нормальная, сниженная или повышенная (продолжительная по времени). См. также *fibrillation potential, positive sharp wave*.

Integrated EMG = интегрированная ЭМГ (ИнЭМГ) — математический способ обработки «сырого» ЭМГ-сигнала, при котором определяется площадь под ректифицированной кривой ЭМГ-сигнала. Результаты ИнЭМГ можно интерпретировать визуально, а также автоматически усреднять выбранный участок ЭМГ-сигнала. Отражает общую ЭМГ-активность мышцы за выбранный период времени.

Interdischarge interval = интервал между разрядами — время между следующими друг за другом разрядами одного и того же потенциала. Измерение производится между двумя соответствующими точками потенциала.

Interference pattern = интерференционный паттерн (ИП) — электрическая активность, регистрируемая в мышце игольчатым электродом при максимальном произвольном усилии. В насыщенном ИП невозможно идентифицировать отдельные потенциалы двигательных единиц (ПДЕ). Под *редуцированным (промежуточным) ИП* понимают ЭМГ-активность, в которой возможно выделить отдельные потенциалы, но основная масса представляет собой наложен-

ные друг на друга волны. Под *дискретной активностью* понимают запись, в которой легко выделяются несколько потенциалов в результате снижения наложения волн. Термин *паттерн отдельных единиц* подразумевает при максимальном произвольном усилии наличие всего лишь нескольких ПДЕ, срабатывающих с высокой частотой (следует указать с какой). Сила сокращения при регистрации интерференционной ЭМГ должна быть указана. См. *early recruitment, recruitment pattern, reduced recruitment pattern*.

Interference pattern analysis = анализ интерференционного паттерна — количественный анализ интерференционного паттерна по частоте с использованием быстрого Фурье-анализа или по временной составляющей. Производится при фиксированной нагрузке (например, 2 кг), с заданным усилением (30 % от максимального произвольного усиления) или при развитии случайного усиления. Подсчитывается: а) число турнов в секунду; б) амплитуда, определяемая как средняя амплитуда между пиками.

Intermediate interference pattern = промежуточный интерференционный паттерн. См. *interference pattern*.

International 10–20 system = международная система 10–20 — стандартная система размещения электродов на поверхности головы, рекомендованная Международной федерацией электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии. Расположение электродов определяется следующим образом: линия, соединяющая переносицу (назион) и затылочный бугор (инион), делится на 10 равных отрезков. Первый и последний электроды накладываются на расстоянии, равном 10 % от общей длины линии, от иниона или назиона. От первого электрода на расстоянии, равном 20 % от общей длины линии, накладывается другой электрод и т. д. В результате по линии переносица–затылок (медианная, или вертексная, линия) накладываются 5 электродов. На линии, соединяющей наружные слуховые проходы (центральная линия), также накладывают по два электрода на каждое полушарие и макушечный электрод. Линии, параллельные медианной и проходящие через электроды, наложенные по центральной линии, носят название парасагиттальных и височных (правая и левая). На парасагиттальной линии накладывают по 5 электродов, а на височные — по 3 электрода. Всего на поверхность головы накладывают 21 электрод. Система 10–20 предложена канадским нейрофизиологом Гербертом Генри Джаспером.

Interpeak interval = межпиковый интервал — разница между пиковыми латентностями двух компонентов сигнала.

Interpotential interval = межимпульсный интервал — время между двумя разными потенциалами. Измерение проводится между соответствующими выбранными частями каждого потенциала.

Intraoperative monitoring = **интраоперационный мониторинг** — использование электрофизиологических методов стимуляции и регистрации в условиях операционной (в основном нейрохирургической). Используется для снижения травматизации нервных структур во время операции и для топической ориентации хирурга во время операции.

involuntary activity = **непроизвольная активность** — регистрация потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) при отсутствии произвольного контроля. Всегда указываются условия, при которых это наблюдается, например спонтанно или рефлекторно. Если ПДЕ регистрируются в ответ на стимул, указать на какой и описать возможную природу ответа.

IPSP = **ТПСП** — аббревиатура для обозначения тормозного постсинаптического потенциала.

Irregular potential = **неправильный потенциал**. Рекомендуется более точный термин *serrated potential* (*зубчатый потенциал*).

Isoelectric line = **изоэлектрическая линия** — линия, получаемая на экране осциллографа при отсутствии разности потенциалов на выходе окончательной ступени усилителя. См. *baseline*.

Iterative discharge = **повторный разряд**. См. *repetitive discharge* (более предпочтительный термин).

Jiggle = **джиггл** — непостоянство формы потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) при регистрации игольчатым электродом. При нарушениях нервно-мышечной передачи, включая раннюю реиннервацию, миастению и миастенические синдромы, вариабельность формы потенциала одной и той же двигательной единицы можно легко наблюдать визуально. Метод количественной оценки джиггла для оценки степени вариабельности ПДЕ не получил распространения.

Jitter = **джиттер** — вариативность межимпульсного интервала от двух рядом лежащих мышечных волокон (МВ), принадлежащих одной и той же двигательной единице. Для регистрации джиттера электрод для регистрации отдельного МВ располагают в мышце таким образом, чтобы одновременно регистрировались потенциалы действия сразу двух МВ. Если использовать потенциал одного МВ для запуска триггерного устройства можно наблюдать несопадение появления во времени потенциала от другого МВ, что связано с разной длиной терминали аксона, иннервирующей МВ. Это выражается в некотором непостоянстве (вариативности) межимпульсного интервала исследуемых МВ. Этот феномен получил название джиттера или «пляски потенциала». Джиттер количественно выражается как средняя временная разница между зарегистрированными потенциалами МВ при активации мышцы и в норме не превышает 5–50 мкс. Джиттер является неспецифическим феноменом, отражающим нарушения нервно-мышечной передачи, а также проведения по терминалям аксона при реиннерва-

ции, особенно на ранних ее стадиях. При невозможности возбуждения 2-го МВ, независимо от причины ее вызвавшей, происходит блокирование импульса. Наибольшее распространение анализ джиттера получил при миастении, при которой в 96 % случаев джиттер увеличивается. См. *single fiber electromyography*.

Jolly Test = **тест Джолли** — метод, названный в честь Фридриха Джолли, который предложил повторно раздражать моторный нерв электрическим током с одновременной регистрацией силы сокращения мышцы. Термин вышел из употребления, не рекомендуется использовать его при описании метода повторной стимуляции нерва.

Kinematics = **кинематика** — раздел механики, изучающий движение с использованием методов математического описания (средствами геометрии, алгебры, математического анализа). См. *kinesiologic EMG*.

Kinesiologic EMG = **кинезиологическая ЭМГ** — метод регистрации мышечной активности, регистрируемой во время движения. Дает информацию о времени мышечной активности и ее выраженности. Регистрация осуществляется накожными или внутримышечными проволочными электродами. Синоним *dynamics EMG* (*динамическая ЭМГ*).

Kinesiology = **кинезиология** — научная и практическая дисциплина, изучающая мышечное движение во всех его проявлениях.

Late component (of motor unit action potential) = **поздний компонент** (потенциала двигательной единицы). Предпочтительно использовать синоним *satellite potential* (*спутниковый потенциал*).

Late response = **поздний ответ**. Общий термин, используемый при исследованиях проведения импульса по нерву, для описания вызванного потенциала с латентностью больше, чем латентность М-волны. К поздним ответам относятся А-волна, F-волна и Н-волна.

Latency = **латентность** — интервал между стимулом и ответом. *Начальная латентность* (*onset latency*) — интервал между началом стимула и началом ответа. *Пиковая латентность* (*peak latency*) — интервал между началом стимула и выбранным пиком вызванного потенциала.

Latency of activation = **латентность активации (возбуждения)** — время, необходимое электрическому стимулу для деполяризации нервного волокна (или пучка нервных волокон в стволе нерва) выше порога и появления потенциала действия в волокне (или волокнах). В норме не превышает 0,1 мс. Синоним вышедшего из употребления термина *utilization time* (*время утилизации*).

Latent period = **латентный период**. Синоним *латентности*.

Linear envelope EMG = **линейная огибающая ЭМГ** — информация, получаемая из необработанной («сы-

рой») ЭМГ, ограничена частотным анализом. Для анализа амплитуды и временных характеристик ЭМГ требуется обработка получаемого сигнала. Необработанный сигнал корректируется по базовым значениям путем вычитания средней амплитуды ЭМГ из каждого значения данных, а также фильтруется для устранения шумов частотой < 20 Гц и > 400 Гц, так как основная часть ЭМГ-сигнала находится в этом диапазоне. Затем для выявления абсолютного значения ЭМГ сигнал пропускается через двухполупериодный выпрямитель. Наконец, путем пропускания сигнала через цифровой фильтр низких частот создается так называемая линейная огибающая, целью которой является достижение сглаженного профиля записанного сигнала. Информация о временных и амплитудных характеристиках ЭМГ-сигнала извлекается из профиля линейной огибающей. Наличие мышечной активации можно определить путем определения времени, за которое происходит повышение его среднего значения $+3\delta$ от базовых значений. Среднее, максимальное и интегрированные значения, например площадь под кривой, можно получить из сигнала линейной огибающей ЭМГ,

отражающего характеристики амплитуды. См. *integrated EMG*.

Linked potential = сцепленный потенциал. См. *satellite potential* (сателлитный потенциал).

Lipoatrophy = липоатрофия (липодистрофия) – жировая дистрофия, патологическая утрата жировой ткани в подкожной клетчатке, покрывающей сохраненные мышцы.

Long-latency reflex = длиннотентный рефлекс – полисинаптический рефлекс или рефлекс с рефлекторной дугой большей длины, чем дуга короткотентного рефлекса; для реализации полисинаптического рефлекса требуется время, большее по сравнению с короткотентным рефлексом. См. *long-loop reflex*.

Long-loop reflex = рефлекс с длинной дугой – рефлекс, который имеет дугу, выходящую за пределы сенсорного входа и выхода спинального сегмента. В дугу такого рефлекса может входить кора головного мозга. Следует отличать от рефлекса, регистрируемого в ответ на стимуляцию одного или смежных сегментов (так называемый сегментарный рефлекс – *segmental reflex*, см. также *long-loop reflex*).

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 подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых 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 противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

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

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: 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 рекламной кампании: февраль 2013.