

Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы

М.О. Ковальчук¹, С.С. Никитин²

¹Отделение нервно-мышечных болезней Университетского медицинского центра Утрехта;
Heidelberglaan 1003584 CX Utrecht, The Netherlands;

²НИИ общей патологии и патофизиологии; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук mafkov@mail.ru

Research of neuromuscular pathology in Russia. Background and perspectives

M.O. Kovalchuk¹, S.S. Nikitin²

¹ Department of Neuromuscular Diseases, University Medical Center Utrecht;
Heidelberglaan 1003584 CX Utrecht, The Netherlands;

² Research Institute of General Pathology and Pathological Physiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Введение

Изучение нервно-мышечных болезней (НМБ) в России было инициировано Владимиром Карловичем Ротом и датируется 2-й половиной XIX в. В ходе развития медицинской науки стала очевидной важность изучения генетики в контексте всей нервно-мышечной патологии и миологии в частности. После бурного расцвета в 1920-е годы генетика в СССР на долгое время попала под запрет как «буржуазная научная дисциплина», исследования в области генетики НМБ были существенно ограничены. Последствия запрета генетики в СССР оказались катастрофическими даже после того, как были сняты все преграды для развития этой дисциплины: независимо от создания специализированных центров и активного международного сотрудничества отставание в области НМБ актуально по сей день.

Зарождение нервно-мышечной области науки и запрет генетики

Основы исследований по нервно-мышечной патологии в России заложены К.В. Ротом во 2-й половине XIX в. [1]. Первым в России им была составлена классификация НМБ и установлен порядок патологоанатомических и гистологических исследований НМБ (1876). Основные труды К.В. Рота посвящены наследственным миопатиям и прогрессирующим мышечным атрофиям, одним из первых в мире он описал миопатию с дистальным дебютом. Тем не менее миология не выделялась как изолированная область исследований и рассматривалась в рамках общей нервно-мышечной патологии.

С началом XX в. становится очевидной важность генетических исследований для развития нервно-мышечной проблематики. Первоначальные широкомасштабные исследования в области генетики в 1920-е

годы в Советском Союзе на короткое время открыли возможности для прогресса в генетике болезней человека и нервных болезней в частности. Основоположником генетических исследований человека в России является Николай Константинович Кольцов (1872–1940), организовавший в 20-е годы XX в. первую в мире генетическую консультацию. Круг интересов научной группы, работающей под его руководством охватывал самые разные области генетики, а открытия, сделанные впоследствии его учениками, внесли существенный вклад в мировую науку. Параллельно с Н.К. Кольцовым генетическая тематика активно развивалась под руководством других крупных ученых: в 1924 г. В.Ф. Зеленин основал Клинический институт функциональной диагностики и экспериментальной терапии, переформированный в конце 1928 г. проф. Г.С. Левитом в кабинет наследственности и конституции человека при Медико-биологическом институте и расширенный в 1930 г. до генетического отделения; в 1920-е годы С.Н. Давиденковым была организована медико-генетическая консультация в Москве, а в 1934 г. — в Ленинграде.

Сергей Николаевич Давиденков (1880–1961) признан в мире одним из основоположников медицинской генетики. Он впервые выразил идею о необходимости «правильно отделять индивидуальные вариации в действии одного и того же наследственного фактора от вариации самих наследственных факторов». Будучи клиницистом и ученым, он обосновал генетическую гетерогенность болезней и доказал неоднородность многих нозологических форм, разработал основы теории полигенных, мультифакториальных заболеваний и ввел понятие «нейрогенетика», используемое сегодня во всем мире. В 1925 г. С.Н. Давиденков выдвинул гипотезу, согласно которой рациональная классификация

наследственных заболеваний должна представлять собой «каталог генов, а не фенотипических отличий». Предсказанный им каталог генов был создан позднее, в 1966 г. В. МакКьюсиком. Предвидение С.Н. Давиденкова послужило основой дальнейших генетических исследований по картированию хромосом. Лишь в 1970-х годах генетики приступили к систематизации генов, увенчавшейся созданием программы молекулярной расшифровки генома человека.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в области генетики в Советском Союзе, в связи с политизацией науки ее бурное развитие было приостановлено начиная с конца 30-х годов прошлого столетия на последующие 35 лет, а медицинская генетика как дисциплина была исключена из образовательного процесса. Следствием запрета генетики стало резкое ограничение изучения нервно-мышечной патологии и миологии в частности. Лишь в 1964 г. после издания книги «Введение в медицинскую генетику» легендарного ученого Владимира Павловича Эфроимсона [2] в Советском Союзе началось постепенное возрождение генетики как науки. Последствия длительного запрета на изучение генетики и гонений на ученых не удалось преодолеть даже путем создания многочисленных центров по нервно-мышечной патологии и развития международного сотрудничества. Малочисленность преподавательских кадров, отсутствие достаточного внимания к данной проблеме со стороны государства, географическая разобщенность региональных центров представляют серьезные трудности для осуществления унифицированного подхода в диагностике, лечении и ведении учета нервно-мышечных больных.

Развитие нервно-мышечного направления в Санкт-Петербурге и Москве

В 90-х годах XX в. появление в разных регионах России ассоциаций, направленных на сотрудничество врачей и пациентов, послужило импульсом для роста интереса и развития нервно-мышечного направления. Помимо активной социальной помощи данные организации внесли существенный вклад в развитие специализированных нервно-мышечных центров. Важным этапом в изучении НМБ стало создание в 1989 г. медико-генетической лаборатории на базе Института генетики (ныне Медико-генетический научный центр, МГНЦ). С тех пор в лаборатории ведется активное изучение молекулярных основ наследственной нервно-мышечной патологии человека, а ФГБНУ МГНЦ является одним из ведущих в стране центром по объему (более 250 нозологических наследственных болезней человека) и качеству проводимой диагностики наследственных болезней.

В 1992 г. в Санкт-Петербурге с целью объединения и координации усилий общественных организаций, представляющих интересы детей-инвалидов и их семей, оказывающих им помощь и поддержку, 13 роди-

тельских объединений основали неправительственную некоммерческую городскую ассоциацию общественных объединений родителей детей-инвалидов — ГАООРДИ [3]. Ассоциация начала создавать разные модели социальной поддержки детей с ограниченными возможностями и их семей, а наиболее успешные из них стала осуществлять при поддержке международных благотворительных фондов и органов государственной власти. Особенно активно проводится работа в области НМБ. Научно-практическое сотрудничество ГАООРДИ осуществляется на протяжении многих лет с коллегами из разных стран Европы (TREAT-NMD) — Франции (Французская миологическая ассоциация против миопатий — Association Francaise contre les myopathies, AFM), Великобритании (Оксфордский университет), Германии (Университет Майнц и клиника Шарите, Берлин), Финляндии (Хельсинкский университет), Японии (Институт неврологии и психиатрии), Израиля (Тель-Авивский университет) и США (Гарвардский университет).

Помимо ГАООРДИ в Санкт-Петербурге существуют центры, которые проводят исследования нервно-мышечной патологии и объединяют специалистов разного профиля. В структуру этих центров входят учреждения и сотрудники федеральных и муниципальных структур, специализирующиеся как на детской, так и на взрослой нервно-мышечной патологии. Молекулярно-генетическую, включая пренатальную, диагностику в Санкт-Петербурге проводят при ряде мышечных дистрофий, спинальных мышечных атрофий, каналопатий в ФГБНУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» в лаборатории пренатальной диагностики. Сотрудниками этой же лаборатории ведется международный регистр по НМБ, а также научные исследования, в частности по генной терапии. В структуру специализированных нервно-мышечных подразделений Санкт-Петербурга входят также Диагностический центр (медико-генетический), Институт молекулярной биологии и генетики, Научно-исследовательская лаборатория патоморфологии, Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии), неврологические кафедры медицинских вузов Санкт-Петербурга и неврологические отделения городских больниц. С 2008 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Французской ассоциации миопатии (AFM) проводится программа развития помощи пациентам с НМБ.

В 1995 г. в Москве Н.А. Герасимовой основана Межрегиональная ассоциация фондов помощи больным нервно-мышечными заболеваниями «Надежда». Ассоциация ставит перед собой задачи установления и развития контактов между врачами, родителями и детьми, страдающими НМБ, а также повышения уровня знаний о характере течения НМБ среди затронутых семей, возможностях симптоматической терапии и эффективности пренатальной диагностики.

По инициативе Н.А. Герасимовой был создан Российский национальный регистр. Медико-реабилитационный центр межрегиональной ассоциации «Надежда» сотрудничает с международными организациями — TREAT-NMD, AFM, Институтом миологии (Франция), Европейским альянсом ассоциаций миопатий (EMDA), занимающимися проблемами диагностики и разработкой новых методов лечения для больных нервно-мышечными заболеваниями.

Благодаря активному участию фонда «Надежда» и ГАООРДИ с 2010 г. в РФ ежегодно проходит «Школа миологии», организованная европейским сообществом TREAT-NMD, Институтом миологии (Франция) и AFM-Téléthon, на которой ведущие зарубежные специалисты выступают с лекциями по клиническим аспектам НМБ, нейрогенетике, патоморфологии. «Школа миологии» позволяет заинтересованной российской аудитории знакомиться с опытом европейских коллег. В рамках данного сотрудничества молодые специалисты неоднократно имели возможность участвовать в Летней школе миологии в Париже (Summer School of Myology) [4], учрежденной в 1997 г. Институтом миологии под руководством Антони Уртизбереа.

Региональные организации помощи пациентам с НМБ

Помимо центральной России нервно-мышечная патология активно изучается в других регионах. Так, НМБ — из основных направлений Воронежской межобластной медико-генетической консультации (МГК), которая была основана в 1971 г. в числе первых пяти в Советском Союзе по инициативе проф. Петра Семеновича Бабкина и благодаря содействию академика Л.О. Бадаляна. С 1985 г. МГК имеет статус межобластной структуры, оказывая медико-генетическую помощь населению Центрального Черноземья, с ведением регистра наследственной нервно-мышечной патологии. Начиная с 1980 г. в центре ведется активное изучение болезни Шарко—Мари—Тута, в том числе совместно с другими регионами. Так, начиная с 1997 г. сотрудники ДНК-лаборатории МГНЦ (Москва) изучили ДНК-образцы пробандов с наследственными моторно-сенсорными нейропатиями (НМСН), наблюдавшихся в Воронежской МГК на протяжении 20 лет. Основываясь на обследовании более 100 пробандов, на молекулярно-генетическом уровне удалось верифицировать более 80 % случаев НМСН [5]. Совместная работа МГК Воронежа с отечественными и международными институтами привела к открытию нового локуса CMT (OMIM606595) [6]. Дальнейшее международное сотрудничество позволило выйти на казуативный ген *CMT 2F — HSP27 (HSPB1)* из семейства белков теплового шока с функцией шаперонов, а также установить миссенс-мутацию S135F; было подтверждено наличие эффекта родоначальника [7].

Молекулярно-генетические исследования в Воронежской МГК проводятся с 2006 г. с использованием

методов полимеразной цепной реакции, анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов для самых частых наследственных НМБ: НМСН типа 1A (dup17p11.2), спинальные мышечные амиотрофии I—III типов (ген *SMN del 7-8Ex*), миопатии Дюшенна/Беккера (*del Ex MDD/MDB*), наличие CAG repeat AR при спинальной бульбарной амиотрофии Кеннеди. С 2010 г. доступны методики рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии мышц, с 2012 г. — проведение биопсии мышц с гистологическим (эозин-гематоксилин и другие рутинные окраски) и иммуногистохимическим исследованием образцов и электронно-микроскопическим анализом.

В Воронеже также создана Ассоциация семей с миопатией Дюшенна. В рамках работы с семьями, страдающими нервно-мышечной патологией, проводится медико-генетическое консультирование, пренатальная ДНК-диагностика, установление генетического статуса плода на ранних сроках беременности.

Другим крупным центром, активно ведущим работу по нервно-мышечной патологии, является Красноярск. Здесь в 2006 г. по инициативе проф. И.П. Артюхова была организована кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии на базе Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Наследственные нервно-мышечные заболевания и фармакогенетика являются приоритетными направлениями работы кафедры. При этом исследования в области генетики нейромышечной патологии человека проводятся совместно с кафедрой внутренних болезней. В 2008 г. при кафедре создана ПЦР-лаборатория для диагностики моногенных и полигенных (мультифакториальных) заболеваний в режиме реального времени, а также выявления новых точковых мутаций с использованием методики точки плавления ДНК. Все сотрудники кафедры имеют подготовку в области медицинской генетики, занимаются лечебно-диагностической и научно-исследовательской работой в области нейрогенетики, включая наследственные нейромышечные заболевания, наследственные нейрокожные синдромы, наследственные нейродегенеративные заболевания, патологию мотонейрона и др. С 2008 г. кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии сотрудничает с Ассоциацией Шарко—Мари—Тута (США), с 2012 г. — с Альянсом туберозного склероза (США).

Развитие нервно-мышечного направления в последние годы

В 2010 г. в Москве создана региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», имеющая своей целью повышение информированности специалистов в области диагностики и лечения НМБ, внедрение международных стандартов диагностики и ведения пациентов с нервно-мышечной патологией; предоставление и по-

пуляризацию новых сведений о НМБ; развитие сотрудничества с российскими и международными организациями. Обществом основан ежеквартальный научно-практический журнал «Нервно-мышечные болезни»; ежегодно проводятся научные конференции, образовательные семинары, лекционные курсы, мастер-классы и другие мероприятия с привлечением ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области нервно-мышечной патологии. Общество сотрудничает как с российскими организациями (МГНЦ, Москва; НЦН, Москва; ГАООРДИ, Санкт-Петербург; МГК, Воронеж; Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого и др.), так и с зарубежными (AFM, Institut de myologie, Франция; University medical center Utrecht, Нидерланды; University of Helsinki, Финляндия; Harvard Medical School, США).

Возможность организации и реализации программ по отдельным НМБ на государственном уровне появилась в 2012 г. благодаря созданию Всероссийского общества орфанных болезней. К НМБ, входящим на сегодняшний день в список орфанных болезней, относятся болезнь Помпе, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, порфирии, синдром MELAS, болезнь Рефсума (НМСН IV типа).

Список центров, специализирующихся на нервно-мышечной патологии, безусловно, не исчерпывается перечисленными выше учреждениями, что свидетельствует об активности и ответственности специалистов, осознающих важность обсуждаемой проблемы и необходимость расширения исследований и оказания помощи пациентам.

Заключение

Несмотря на появление специализированных нервно-мышечных центров в различных регионах Российской Федерации, внедрение новых диагностических методик в отдельных учреждениях, создание пациентских

организаций, международное сотрудничество, на сегодняшний день функционирование организаций, специализирующихся на нервно-мышечных патологиях, остается во многом неполноценным и неэффективным как в масштабах страны, так и в отдельных учреждениях. Данная ситуация отчасти является следствием особенностей советской образовательной системы, в первую очередь это длительный запрет генетики и, как следствие, отставание уровня исследований и изученности НМБ, уровня образования специалистов в области НМБ. Другими причинами являются: а) критический недостаток квалифицированных педагогических кадров в области НМБ; б) отсутствие современной базовой медицинской подготовки в области НМБ в рамках государственной образовательной системы, в первую очередь врачей разных специальностей — неврологов, генетиков, патологоанатомов, кардиологов, реабилитологов и других, а также среднего медицинского персонала, психологов и других смежных специалистов; в) отсутствие систематизированного, мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с НМБ на уровне государственных медицинских учреждений, в том числе хосписов [8]; г) недостаточное понимание социальной значимости проблем НМБ и финансовой поддержки со стороны государственных структур [8], недостаточная поддержка программ (в том числе, благотворительных и фармацевтических) в сфере НМБ, направленных на улучшение тактики ведения (выявления, диагностики, лечения) и качества жизни пациентов с НМБ; д) недостаточная кооперация разных медицинских служб как внутри одного специализированного учреждения, так и между разными центрами, занимающимися вопросами НМБ. Без решения каждой из этих проблем полноценное развитие отечественной науки в области НМБ и достижение международного статуса невозможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руденко Д.И., Казаков В.М., Стучевская Т.Р. Владимир Карлович Рот (1848–1916). Нервно-мышечные болезни 2013;(1):62–8. [Rudenko D.I., Kazakov V.M., Stuchevskaya T.R. Vladimir Karlovich Rot (1848–1916). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2013;(1):62–8. (In Russ.)].
2. Кешман Е. Памяти Владимира Павловича Эфроимсона. Нервно-мышечные болезни 2014;(1):73–80. [Keshman E. In memory of Vladimir P. Efroimson. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(1):73–80. In Russ.].
3. <http://gaoordi.ru/>.
4. Ковальчук М.О. Летняя школа миологии в Париже. Нервно-мышечные болезни 2012;(2):72–5. [Kovalchuk M.O. Paris Summer School of Myology. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(2):72–5. (In Russ.)].
5. Mersijanov I.V., Ismailov S.M., Polyakov A.V. et al. Screening for mutation in the PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot–Marie–Tooth neuropathy patients. Human Mutation 2000;15(4):340–7.
6. Ismailov S.V., Fedotov V.P., Dadali E.L. et al. A new locus for autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease type 2 (CMT 2F) maps to chromosome 7q11–q21. Eur J Hum Genet 2001;9(8):646–50.
7. Evgrafov O.V., Mersijanov I.V., Irobi J. et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot–Marie–Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. Nat Genet 2004;36(6):602–6.
8. Захарова М.Н., Авдюнина И.А., Лысогорская Е.В. и др. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2014;(4):4–11. [Zakharova M.N., Avdyunina I.A., Lysogorskaya E.V. et al. Palliative health care for amyotrophic lateral sclerosis patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(4):4–11. (In Russ.)].