

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Острый рабдомиолиз

Офтальмопатия при болезни Помпе

**Наследственная конечностно-
поясная миодистрофия 2А типа
(кальпаинопатия)**

**Семейный случай сегрегации
наследственной моторно-
сенсорной нейропатии 1В типа
с множественными экзостозами**

**Материалы конференции
«Дифференциальный диагноз
в клинике нервно-мышечных
болезней»**

**NEUR
MUSCULAR** 1

Издание региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

С 2011 года журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал «Нервно-мышечные болезни» зарегистрирован в Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, ВИНТИ, РГБ, Crossref, OCLC (Worldcat). Все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М
Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

NEUROMUSCULAR DISEASES

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д. м. н., профессор, невролог, ведущий специалист в области неврологии, клинической и экспериментальной нейрофизиологии в России; главный научный сотрудник лаборатории клинической патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонова Наталья Александровна, д. м. н., невролог, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии», член правления и ученый секретарь Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, член правления региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», научный сотрудник отделения нейрофизиологии University medical center Utrecht (Нидерланды)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д. м. н., невролог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник Лаборатории патологии вегетативной нервной системы Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Бойко Алексей Николаевич, д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, невролог, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Московского городского центра рассеянного склероза, главный врач ГКБ № 11 (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д. м. н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, 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, 24,
стр. 15, ответственному секретарю
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru

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

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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 массовых коммуникаций
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.

1 '15

ISSN 2222-8721

Нервно-мышечные

болезни.

2015. № 1. 1—62

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Отпечатано
в ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

Захарова Екатерина Юрьевна, д. м. н., генетик, заведующий Лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, председателем правления «Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, невролог, руководитель отдела исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, вице-президент Европейской федерации неврологических обществ, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, национальный координатор Европейской программы по болезни Гентингтона (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к. м. н., кардиолог, действительный член Европейского общества исследователей сна (ESRS) (Москва, Россия)

Карлов Алексей Владимирович, д. м. н., профессор, невролог, специалист в области вертеброневрологии и мануальной медицины (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д. м. н., невролог, специалист в области детской неврологии, клинической нейрофизиологии в России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к. м. н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Лобов Михаил Александрович, д. м. н., профессор, невролог, заведующий отделением детской неврологии МОНКИ, им. М.Ф. Владимирского, главный детский невролог Минздрава Московской области (Москва, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д. м. н., профессор кафедры неврологии и эпилептологии, заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, невролог, врач высшей категории (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д. м. н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, заведующая отделением реабилитации ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко, главный невролог ДЗ ОАО РЖД, заместитель председателя проблемной комиссии Минздрава России по заболеваниям периферической нервной системы и боли, член президиума Общества неврологов России, профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедры неврологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией клинической патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии, врач высшей категории (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д. м. н., профессор, невролог, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, член-корреспондент РАМН (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д. б. н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д. м. н., невролог, руководитель Нейроцентра городской многопрофильной больницы №2, ответственный за международные связи кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д. м. н., профессор, невролог, руководитель отдела нервно-мышечной патологии Российского миастенического центра НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д. м. н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики Ярославского ГМУ, председатель Ярославского отделения и член Президиума правления Всероссийского общества неврологов, член Президиума правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к. м. н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор-координатор Международной программы «Диабет», ведущий научный сотрудник, руководитель научной группы кафедры диabetологии и эндокринологии РМАПО Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д. м. н., профессор, педиатр, ответственный секретарь журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», заместитель главного редактора журнала «Клинико-лабораторный консилиум», руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Росздрава (Москва, Россия)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д. м. н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заместитель главного врача по науке ФГБУЗ КБ №51 ФМБА России (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васильев Владимир Иванович, д. м. н., профессор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии, ревматолог (Москва, Россия)

Гринь Андрей Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, главный нейрохирург ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова, невролог, член неврологического общества Санкт-Петербурга, Всемирного общества по мышечным болезням (Лондон, Англия), Объединенного общества по ЛЛПМД (Легсингтон, США), Общества по нервно-мышечным болезням им. Гетано Конте (Неаполь, Италия), Общества по истории нервно-мышечных болезней им. Мериона (Лондон, Англия), Научной группы по истории нейронаук Всемирной федерации неврологии, Нью-Йоркской академии наук, почетный член Института им. Дюшенна Университета г. Пуатье (Франция)

Касаткина Любовь Филипповна, д. б. н., профессор, биолог, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д. м. н., профессор, невролог, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, член исполнительного комитета Европейской секции Movement Disorders Society, член Правления Всероссийского общества неврологов, член Президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, главный редактор журнала «Пожилый пациент», сотрудник Центра экстрапирамидных заболеваний (Москва, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к. м. н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог высшей категории Клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева, ведущий специалист России по вопросам лечения врожденной патологии периферической нервной системы (Ярославль, Россия)

Петрухин Андрей Сергеевич, д. м. н., профессор, невролог, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета РГМУ, главный внештатный специалист «детский невролог» Минздрава России, член Королевского медицинского общества Великобритании, Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии, Президиума Всероссийского общества неврологов (Москва, Россия)

Поздняков Олег Михайлович, профессор, патофизиолог, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки, заведующий отделом общей патологии НИИ общей патологии и патологической физиологии РАМН (Москва, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господинова, д. м. н., профессор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к. б. н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гаусманова-Петрусевич И., профессор, невролог, нейрофизиолог (Польша)

МакКомас А., профессор Университета McMaster, невролог, нейрофизиолог (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Антони (Andoni Urtizberea), педиатр, специалист по реабилитации и физической терапии, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Hendaye, научный руководитель Европейского нервно-мышечного центра (Баарн, Нидерланды), ответственный секретарь Института миологии, госпиталь Сальпетриер (Hôpital de la Salpêtrière) (Париж, Франция), заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией (госпиталь Hendaye), руководитель и учредитель Парижской летней миологической школы (Франция)

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, Professor, Neurologist, Leading Specialist in Neurology, Clinical and Experimental Neurophysiology in Russia; Principal Researcher, Laboratory of Clinical Pathology of the Motor Neuron, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, Neurologist; Senior Researcher, Research Center of Neurology; Member of the Board and Academic Secretary, Regional Public Organization "Society of Neuromuscular Diseases Specialists" (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist; Member of the Board, Regional Public Organization "Society of Neuromuscular Diseases Specialists"; Researcher, Department of Neurophysiology, University medical center Utrecht (Netherlands)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, Neurologist; Highest-Grade Physician; Leading Researcher, Laboratory of Autonomic Nervous System Disease, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Boiko Aleksey N., MD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Neurologist; Freelance Principal Neurologist, Moscow Healthcare Department; Director, Moscow City Cancer for Multiple Sclerosis; Physician-in-Chief, City Clinical Hospital Eleven (Moscow, Russian Federation)

Dadali Elena L., MD; Professor, Geneticist; Principal Researcher, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Zakharova Ekaterina Y., MD, Geneticist; Head, Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences; Chairwoman of the Board, All-Russian Society of Rare (Orphan) Diseases (Moscow, Russian Federation)

Illarionov Sergey N., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Brain Researches, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences; Vice-President, European Federation of Neurological Societies; President, National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; Russian Coordinator of the European Huntington's Disease Program (Moscow, Russian Federation)

Kalinkin Aleksandr L., Cand. Med. Sci., Cardiologist; Full Member, European Sleep Research Society (ESRS) (Moscow, Russian Federation)

Karlov Aleksey V., MD, Professor, Neurologist; Specialist in Vertebroneurology and Manual Medicine (Moscow, Russian Federation)

Kurenkov Aleksey L., MD, Neurologist, Specialist in Pediatric Neurology, Clinical Neurophysiology in Russia (Moscow, Russian Federation)

Lapin Sergey V., Cand. Med. Sci., Allergist/Immunologist; Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Lobov Mikhail A., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Pediatric Neurology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Principal Pediatric Neurologist, Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow, Russian Federation)

Malmberg Sergey A., MD, Neurologist; Professor, Higher-Category Physician, Department of Neurology and Epileptology; Head, Department of Psychoneurology with Center for Rehabilitation of Children with Movement Disorders, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Merkulova Dina M., MD, Professor, Neurologist; Head, B.M. Gekht Neurological Center; Head, Unit of Rehabilitation, N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two; Principal Neurologist, Healthcare Department, OAO "RZhD", Deputy Chairwoman, Task Force on Peripheral Nervous System Diseases and Pain, Ministry of Health of Russia; Member of the Presidium, Russian Society of Neurologists; Professor, Department of Nervous System Disorders, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Professor, Department of Neurology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia; Head, Laboratory of Clinical Pathology of the Motor Neuron, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Higher-Category Physician (Moscow, Russian Federation)

Piradov Mikhail A., MD, Professor, Neurologist; Deputy Director for Science, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences; Corresponding Member, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Polyakov Aleksandr V., PhD, Professor, Geneticist; Head, DNA Diagnostic Laboratory, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rudenko Dmitry I., MD, Neurologist; Head, Neurocenter, City Multiprofile Hospital Two; Responsible for International Relations, Department of Neurology and Neurosurgery, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sanadze Aleksandr G., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neuromuscular Diseases, Russian Myasthenia Center, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Spirin Nikolay N., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University; Chairman, Yaroslavl Branch and Member of the Presidium, National Stroke Society (NSS) (Yaroslavl, Russian Federation)

Strokov Igor A., Cand. Med. Sci., Neurologist; Associate Professor; Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Coordinating Director, International Diabetes Program; Leading Researcher, Head, Research Group, Department of Diabetology and Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Sukhorukov Vladimir S., MD, Professor, Pediatrician; Executive Secretary of the journal "Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii" (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics); Deputy Editor-in-Chief of the journal "Kliniko-Laboratornyi Konsilium" (Clinical Laboratory Concilium); Head, Research Laboratory of General Pathology, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Healthcare Agency (Moscow, Russian Federation)

Shnaider Natalia A., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Head, Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Vasilyev Vladimir I., MD, Professor, Rheumatologist; V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Leading Researcher, Laboratory of Intensive Therapies (Moscow, Russian Federation)

Grin Andrey A., MD, Professor, Department of Neurosurgery and Neurorehabilitation, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Neurosurgeon; Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care; Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Kazakov Valery M., MD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Neurologist; Member, Saint Petersburg Neurology Society; World Muscle Society (London, UK); Member, United Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Society (Lexington, USA); Member, Gaetano Conte Neuromuscular Diseases Society (Naples, Italy); Member, Merion Society for the History of Neuromuscular Diseases (London, UK); Member, Research Group for the History of Neurosciences, World Federation of Neurology; Member, New York Academy of Sciences; Honorary Member, Duchenne Institute, Poitiers University (France)

Kasatkina Lyubov F., PhD, Professor, Biologist; Senior Researcher, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Levin Oleg S., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Member of the Executive Committee, Movement Disorders Society-European Section, Member of the Board, All-Russian Society of Neurologists; Member of the Presidium, National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; Editor-in-Chief of the journal "Pozhiloi Patsient" (Elderly Patient); Researcher, Center of Extrapyrimal Diseases (Moscow, Russian Federation)

Nikolaev Sergei G., Cand. Med. Sci.; Assistant Lecturer, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Novikov Mikhail L., Higher-Category Traumatic Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care; Russia's Leading Specialist in Treatment of Congenital Diseases of the Peripheral Nervous System (Yaroslavl, Russian Federation)

Petrukhin Andrey S., MD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neurology, Faculty of Pediatrics, Russian State Medical University; Freelance Principal Specialist, "Detskiy Nevrolog" (Pediatric Neurologist), Ministry of Health of Russia; Member, Royal Medical Society of the United Kingdom; Member, International Child Neurology Association; Member, European Epilepsy Academy; Member of the Presidium, All-Russian Society of Neurologists (Moscow, Russian Federation)

Pozdnyakov Oleg M., MD, Professor, Pathophysiologist; Corresponding Member, Russian Academy of Medical Sciences; Honored Scientist; Head, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathological Physiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, Professor, Rheumatologist; Head, Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russian Federation)

Revenko Sergey V., PhD; Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN EDITORS

Hausmanova-Petrusevich I., Professor (Poland)

McComas A., Professor, McMaster University, Neurologist; Neurophysiologist (Hamilton, Canada)

Urtizbera Andoni, Pediatrician; Specialist in Rehabilitation and Physical Therapy; Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital; Science Supervisor, European Neuromuscular Center (Baarn, Netherlands); Executive Secretary, Myology Institute; Hôpital de la Salpêtrière (Paris, France), Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases (Hendaye Hospital); Head and Founder, Paris Summer Myology School (France)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel, Michel Bahuau, Sabrina Vergnaud, Monique Piraud, Lætitia Lallemand, Marie-Ange Nguyen Morel, Marie-Ange Nguyen Morel, Mai Thao Viou, Norma Beatriz Romero</i> Острый рабдомиолиз	10
<i>Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea</i> Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы	19
<i>Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, В.В. Шведков, А.В. Белопасова</i> Наследственная прогрессирующая конечностно-поясная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): обзор литературы	25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Н.А. Шнайдер, С.И. Гончарова</i> Роль стрейч-терапии в комплексной физической реабилитации больных с наследственной невропатией Шарко—Мари—Тута	37
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, В.В. Шведков, А.В. Белопасова</i> Наследственная прогрессирующая поясно-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): клинический случай	42
<i>В.П. Федотов, С.А. Курбатов, С.С. Никитин, Т.Б. Миловидова, Н.М. Галеева, А.В. Поляков</i> Семейный случай сегрегации наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1В типа с множественными экзостозами у монозиготных близнецов	48

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Материалы конференции «Дифференциальный диагноз в клинике нервно-мышечных болезней», 28–29 марта 2014 г.	53
---	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel, Michel Bahuau, Sabrina Vergnaud, Monique Piraud, L etitia Lallemand, Marie-Ange Nguyen Morel, Marie-Ange Nguyen Morel, Mai Thao Viou, Norma Beatriz Romero
Acute rhabdomyolysis 10

Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea
Pompe disease and ophthalmopathy: literature review 19

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, V.V. Shvedkov, A.V. Belopasova
Inherited progressive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): literature review 25

ORIGINAL REPORTS

N.A. Shnayder, S.I. Goncharova
Role of stretch therapy in comprehensive physical habilitation of patients with Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy 35

CLINICAL DISCUSSION

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, V.V. Shvedkov, A.V. Belopasova
The hereditary progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): a clinical case 42

V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov, S.S. Nikitin, T.B. Milovidova, N.M. Galeeva, A.V. Polyakov
A familial case of segregation of motor sensory neuropathy type 1B with multiple exostoses in monozygous twins 48

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Proceedings of the Conference on Differential Diagnosis in the Clinical Presentation of Neuromuscular Diseases, 28–29 March 2014 53

Острый рабдомиолиз*

Pascale de Lonlay¹, Asmaa Mamoune¹, Yamina Hamel¹, Michel Bahuau², Sabrina Vergnaud³, Monique Piraud⁴,
Lætitia Lallemand⁴, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Mai Thao Viou⁵,
Norma Beatriz Romero⁶

¹ Inserm U781, Institut Imagine des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

² Département de Génétique, CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil;

³ Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU de Grenoble, Centre de Référence Rhône-Alpes des Maladies Neuromusculaires, Grenoble;

⁴ Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon;

⁵ Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU de Grenoble;

⁶ Université Pierre et Marie Curie, UM 76, Inserm U974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Paris

Контакты: Pascale de Lonlay pascale.delonlay@nck.aphp.fr

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Острый рабдомиолиз — драматичное внезапное разрушение мышечных волокон скелетных мышц. К генетическим этиологическим факторам относят: метаболические расстройства, сопровождаемые дефицитом окисления жирных кислот, дефицитом липина-1, аномалии гликогенолиза и гликолиза, реже — дефицит митохондриальной дыхательной цепи, дефицит пурина и пероксизмальный дефицит α -метил-ацил-КоА-рацемазы (α -methyl-acyl-CoA-racemase, AMACR); структурные патологии в рамках дистрофинопатий и миопатий; аномалии кальциевого обмена с мутациями в гене RYR1; воспалительные реакции, ассоциированные с миозитом. Независимо от причины, дефицит аденозинтрифосфата в миоците приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция и некрозу мышечных волокон. Провоцирующим фактором рабдомиолиза могут быть экзогенные факторы, среди которых травматизация мышц является самой частой причиной рабдомиолиза метаболического генеза. В случае лихорадки следует учитывать 2 фактора: повышение температуры тела и существование провоспалительных цитокинов. В статье описан случай рабдомиолиза у 3 детей от близкородственного брака, спровоцированный гипертермией и вызванный дефицитом альдолазы А, не сопровождаемой гемолитической анемией. В рассматриваемом случае миоглобинурия была всегда вызвана фебрильной температурой. В свою очередь, фермент альдолаза-А обладает тканеспецифичной термоллабильностью: при тестируемых температурах он обнаружен в миобластах, но не в эритроцитах, что объясняет специфическую симптоматику у описываемых пациентов. Существуют предположения, что в клеточной липотоксичности участвуют так называемые жировые капли. В ходе исследований *in vitro* дефицит альдолазы А был возмещен добавлением аргинина. Другие типы рабдомиолиза метаболического генеза, вероятно, являются провоспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: рабдомиолиз, лихорадка, термочувствительный рабдомиолиз, наследственный рабдомиолиз, окружающая среда, термоллабильность, альдолаза А, миопатия, миоглобинурия, провоспалительные медиаторы, гемолитическая анемия, миозит, аденозинтрифосфат, статины, липидные капли, дефект β окисления жирных кислот, врожденный дефект гликогенолиза/гликолиза, мутации LPIN1, дефект AMACR

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-10-18

Acute rhabdomyolysis

Pascale de Lonlay¹, Asmaa Mamoune¹, Yamina Hamel¹, Michel Bahuau², Sabrina Vergnaud³, Monique Piraud⁴,
Lætitia Lallemand⁴, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Marie-Ange Nguyen Morel⁵, Mai Thao Viou⁵,
Norma Beatriz Romero⁶

¹ Inserm U781, Institut Imagine des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

² Département de Génétique, CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil;

³ Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU de Grenoble, Centre de Référence Rhône-Alpes des Maladies Neuromusculaires, Grenoble;

⁴ Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon;

⁵ Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU de Grenoble;

⁶ Université Pierre et Marie Curie, UM 76, Inserm U974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Paris

* Mise au point Cahiers 2014;11:27–34.

Rhabdomyolysis results from the rapid breakdown of skeletal muscle fibers, which leads to leakage of potentially toxic cellular contents into the systemic circulation. Acquired causes by direct injury to the sarcolemma are the most frequent. The inherited causes are: metabolic with failure of energy production, including mitochondrial fatty acid β -oxidation defects, LPIN1 mutations, inborn errors of glycogenolysis and glycolysis, more rarely mitochondrial respiratory chain deficiency, purine defects and peroxysomal α -Methylacyl-CoA-racemase defect (AMACR); dystrophinopathies and myopathies; calcic causes with RYR1 mutations; inflammatory with myositis. Irrespective of the cause of rhabdomyolysis, the pathophysiological events follow a common pathway, the ATP depletion leading to an increased intracellular calcium concentration and necrosis. Most episodes of rhabdomyolysis are triggered by an environmental stress, mostly fever. This condition is associated with two events, elevated temperature and high circulating levels of pro-inflammatory mediators such as cytokines and chemokines. We describe here an example of rhabdomyolysis related to high temperature, aldolase deficiency, in 3 siblings with episodic rhabdomyolysis without hemolytic anemia. Myoglobinuria was always triggered by febrile illnesses. We show that the underlying mechanism involves an exacerbation of aldolase A deficiency at high temperatures that affected myoblasts but not erythrocytes. Thermolability was enhanced in patient myoblasts compared to control. The aldolase A deficiency was rescued by arginine supplementation in vitro. Lipid droplets accumulated in patient myoblasts relative to control and this was increased by cytokines. Lipotoxicity may participate to myolysis. Our results expand the clinical spectrum of aldolase A deficiency to isolated temperature-dependent rhabdomyolysis, and suggest that thermolability may be tissue specific. We also propose a treatment for this severe disease. Some other diseases involved in rhabdomyolysis may implicate pro-inflammatory cytokines and may be proinflammatory diseases.

Key words: rhabdomyolysis, fever, temperature-dependent rhabdomyolysis, inherited rhabdomyolysis, environment, thermolability, aldolase A, myopathy, myoglobinuria, pro-inflammatory mediators, hemolytic anemia, myositis, ATP, statins, lipid droplets, fatty acid β -oxidation defects, LPIN1 mutations, glycogenolysis/glycolysis inborn errors; AMACR defect

Термолабильность рассматривается как один из факторов, провоцирующих рабдомиолиз во время лихорадки. Одним из примеров является дефицит альдолазы А. Описываемая термолабильность вариабельна в зависимости от ткани, и может объяснять отсутствие гемолитической анемии, наблюдаемой в некоторых случаях. Назначение аргинина способно помочь этим пациентам. Липидные скопления и провоспалительные цитокины, также обнаруживаемые при вирусных инфекциях, потенциально токсичны для мышечных волокон. Для других заболеваний, участвующих в рабдомиолизе, провоспалительные цитокины могут быть основным фактором декомпенсации.

Генетически обусловленный рабдомиолиз

Рабдомиолиз – грубое нарушение целостности мышечных волокон скелетных мышц [1], сопровождающееся значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) крови в дебюте заболевания. В США регистрируется 26 тыс. случаев рабдомиолиза в год [1, 2]. По данным проспективных исследований распространенности рабдомиолиза, значительное число случаев остаются недиагностированными. То же самое можно сказать относительно частоты встречаемости рабдомиолиза: согласно отдельным исследованиям она составляет от 5 до 11 % [3–6].

Среди причин рабдомиолиза в первую очередь следует отметить вирусную инфекцию, это обсуждается в более чем 230 статьях, представленных в базе данных в Pubmed. В половине описываемых случаев рабдомиолиза причиной является вирус гриппа. Вирусная инфекция или лихорадка в качестве триггеров развития рабдомиолиза не вызывает сомнения, но при этом всегда необходимо помнить о возможных генетических первопричинах патологического состояния в случаях рекуррентного течения.

К основным генетическим причинам рабдомиолиза относятся:

1. Метаболические нарушения [6–11]:
 - дефицит окисления жирных кислот [7, 10, 11];
 - дефицит липина-1 [12–14];
 - нарушение метаболизма гликогена и гликолиза [7, 8];
 - дефицит в дыхательной цепи митохондрий;
 - дефицит дегидрогеназы дигидролипоамидов [9];
 - пероксизмальный дефицит альфа-метил-ацил-КоА-рацемазы (AMACR) [15];
 - дефицит пуринов [16].
2. Структурные нарушения мышечных волокон, включая дистрофинопатии и миопатии [17].
3. Нарушения ионно-кальциевого обмена вследствие мутации гена *RYR1* [18].
4. Воспалительные процессы в скелетных мышцах, включая воспалительные аутоиммунные миопатии (полимиозит).

Независимо от причины, приведшей к рабдомиолизу – приобретенных или генетических факторов, дефицит аденозинтрифосфата (АТФ) в миоците влечет за собой внутриклеточное повышение концентрации кальция из-за дисфункции помпы Na/K-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы и некроз мышечных волокон [1, 19] (рис. 1).

Рабдомиолиз проявляется миалгиями, мышечной утомляемостью и миоглобулинурией. Постановке диагноза способствует типичная клиничко-лабораторная картина (рис. 2):

- возможен как острый, так и хронический миолиз с персистирующим повышением уровня КФК, что требует исключения миопатии/дистрофинопатии, нарушения гликогенолиза/гликолиза или миозита;
- тяжесть острого эпизода, объективизированная повышением КФК крови: крайне высокий уровень КФК, больше 10 000 Ед/л, а в ряде случаев даже выше

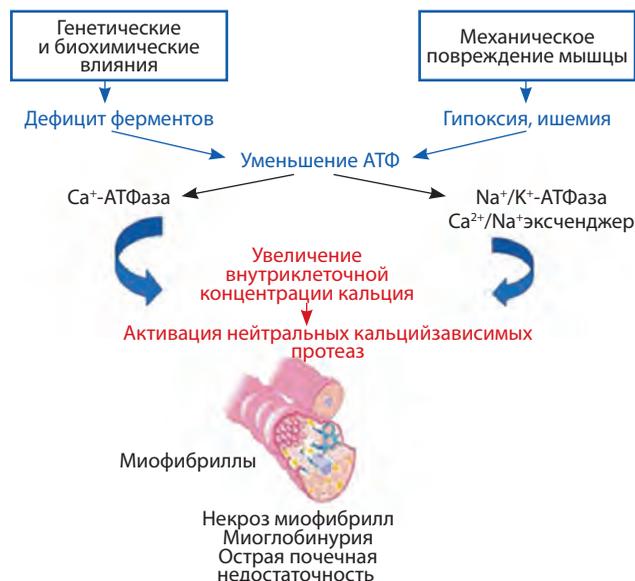


Рис. 1. Механизм развития рабдомиолиза (схема)

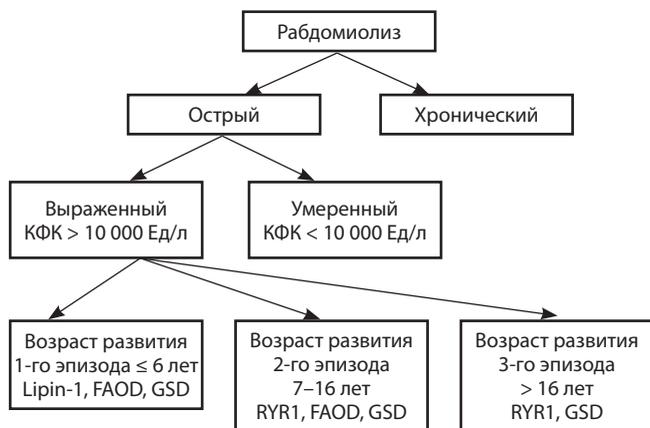


Рис. 2. Алгоритм действий при генетическом варианте рабдомиолиза, с учетом особенностей клинической картины. Данный алгоритм не является исчерпывающим, в частности, не указаны редкие причины рабдомиолиза: дефицит пуринов, дефицит дыхательной цепи, дефицит рацемазы. FAOD — дефицит окисления жирных кислот (fatty acids oxidation deficit); GSD — болезнь накопления гликогена (glycogen storage disease)

50 000 Ед/л требует исключения дефицита липина-1, особенно в случаях возникновения первого эпизода в детском возрасте;

— возраст первого приступа рабдомиолиза: в случаях тяжелого (КФК 10 000 Ед/л) и раннего рабдомиолиза (первый эпизод до 6 лет) необходимо исключить дефицит липина-1. Если же первый эпизод возникает в подростковом или юношеском возрасте, следует подозревать аномалию кальциевых каналов с 2 возможными вариантами наследования: аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным;

— сопутствующие симптомы помогают ориентироваться относительно этиологии: полиорганная патология чаще всего сопряжена с дефицитом дыхательной цепи; гипогликемия, гипераммониемия и/или

поражение миокарда — с дефицитом окисления жирных кислот; мышечная атрофия или гипертрофия икроножных мышц — с миопатией или мышечной дистрофией; гиперурикемия и гемолитическая анемия — с дефицитом гликогенолиза/гликолиза; задержка умственного развития и нейропатия — с пероксизмальным дефицитом в альфа-метил-ацил-КоА-рацемазе (AMACR). В последнем случае должно быть осуществлено определение содержания жирных кислот с очень длинными цепями.

Уровень смертности при рабдомиолизе достигает 10 %, и угроза летального исхода существенно повышается при присоединении почечной недостаточности [20]. Наиболее частая причина смерти — нарушение сердечного ритма вследствие гиперкалиемии [21].

Рабдомиолиз и провоцирующие факторы

Рабдомиолиз часто ассоциирован со специфическим провоцирующим фактором. К основным провоцирующим факторам при генетически детерминированном рабдомиолизе относятся:

- Лихорадка (метаболические причины, RYR1).
- Вирусная инфекция (обсуждается роль непосредственно вируса в миолизе).
- Физическая нагрузка (миопатии, RYR1, метаболические причины).
- Молодой возраст (метаболические причины — дефект окисления жирных кислот, дефицит липина-1).
- Использование анестетиков, сукцинилхолина (дистрофии, RYR1).
- Прием статинов, иных препаратов (см. с. 18).

Предшествующая мышечная нагрузка обнаруживается во всех случаях рабдомиолиза. В случае метаболически-ассоциированного рабдомиолиза триггером, как правило, является лихорадка или банальная вирусная инфекция [22–24]. Лихорадка также может спровоцировать рабдомиолиз, ассоциированный с мутациями гена *RYR1* [25]. В случае дефицита окисления жирных кислот или липина-1, молодой возраст является фактором риска развития рабдомиолиза. Некоторые лекарственные препараты также могут провоцировать рабдомиолиз. В первую очередь это статины [26, 27], анестетики [18, 28] и сукцинилхолин [18]. Список фармакологических причин приобретенного рабдомиолиза не исчерпывается перечисленными выше препаратами.

В случае развития лихорадки при развитии рабдомиолиза следует учитывать 2 основных фактора: повышение температуры и продукцию провоспалительных цитокинов. Названные феномены могут также играть патогенную роль и на фоне физических упражнений. Мышца секретирует цитокины и хемокины [29, 30], участвующие в мобилизации энергетических ресурсов из глюкозы и липидов [31–34].

Мы приводим случай рабдомиолиза, связанный с гипертермией в семье, где 3 детей являются носите-

лями дефицита альдолазы А, фермента, известного своей термолабильностью.

Дефицит альдолазы А, описанный сегодня лишь у 5 пациентов, приводит к гемолитической анемии, ассоциированной в 2 случаях с рабдомиолизом. Термолабильность, возникающая при 25 °С у пациента и при 40 °С в контроле, обнаружена только в миоцитах и отсутствует в эритроцитах. Подобная термолабильность, вероятно, является тканеспецифичной и объясняет фенотип заболевания в данной семье. *In vitro* аргинин восстанавливает ферментативную активность альдолазы А в миоцитах пациента. При других видах рабдомиолиза, например обусловленном дефицитом липина-1, в патологический процесс могут вовлекаться провоспалительные цитокины, что требует отнесения состояния к воспалительным заболеваниям.

Рабдомиолиз, частично обусловленный термолабильностью: пример дефицита альдолазы А

Клиническая картина. Два брата и сестра марокканского происхождения, рожденные в близкородственном браке, страдают рекуррентными эпизодами рабдомиолиза с 2 мес жизни. В острый период КФК возрастает до 180 000–450 000 Ед/л (норма < 150 Ед/л). Другие лабораторные показатели, такие как гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, ретикулоциты, билирубин, гаптоглобин, ферритин, тест Кумбса, общий анализ мочи, креатинин, лактат, карнитин, профиль ацилкарнитина крови и профиль биологических аминов мочи — не отличаются от нормы. Результаты электромиографии и электрокардиографии: без патологии. В межприступный период у всех 3 пациентов уровень КФК был в пределах нормы или слегка повышен (150–1800 Ед/л). Вне приступов рабдомиолиза неврологический осмотр и нагрузочные пробы у всех 3 пациентов, осмотренных в возрасте 9, 10 и 11 лет, не выявили каких-либо отклонений. В семейном анамнезе нет указания на гемолитическую анемию, эпизоды холестаза и переливаний крови. У 2 пациентов наблюдаются трудности в школьном обучении.

Молекулярное исследование. В описанной семье проведено экзомное исследование, так как ни одна из основных и частых причин рабдомиолиза не была подтверждена стандартными методами (анализ крови, мочи и биопсия мышцы). Один ген был исследован прицельно — *ALDO A* и у пациентов была выявлена гомозиготная мутация с. 839 С–Т (р. Ala279Val, NM_000034), носителем которой в гетерозиготном состоянии были родители и здоровый брат. Также обнаружено, что данный ген находится в гомозиготном состоянии у всех пациентов. На основании статистических данных предполагается, что данная мутация приводит к нестабильности фермента [35, 36].

Морфологическое исследование. Биопсия мышцы была проведена 1 пациенту (№ 3), 10 лет, с помещени-

ем биоптата в культуру миобластов. Световая микроскопия обнаружила в биоптате скопления липидных вкраплений (GL), окрашенных в красный цвет, не выявляемых в контроле (рис. 3). Архитектоника мышцы без отклонений и представлена волокнами 1-го и 2-го типа нормального диаметра. Иммуногистохимические исследования активности цитохром с-оксидазы и фосфоорилазы не выявили патологии.

Миобласты пациента и контрольного биоптата были культивированы в стандартных условиях (рис. 4а) и в присутствии провоспалительных факторов — с введением в культуру провоспалительных цитокинов (рис. 4б) [37]. В миоцитах пациента были выявлены значительные скопления липидов GL при окрашивании суданом красным спустя 1 сут после стимуляции TNF α +IL-1 β , при этом изменения числа и размера GL при 40 °С не отмечено. В контрольных миоцитах GL в стандартной культуре не определяются, но при добавлении TNF α +IL-1 β заметно их небольшое присутствие. Введение противовоспалительных агентов, таких как дексаметазон в комбинации с цитокинами (рис. 4в) или только дексаметазона (4г) значительно уменьшает количество присутствия GL в миоцитах пациента.

Ингибирование гена *ALDO A* в миоцитах (рис. 5) воспроизводит фенотип чрезмерного накопления липидов с повышением числа GL в миоцитах контроля (рис. 5а, б) и пациента (рис. 5в, г). Таким образом, дефицит альдолазы А вызывает липидную миопатию.

Биохимическое исследование. Снижение ферментативной активности альдолазы обнаружено в эритроцитах пациентов (0,4–0,6 Ед/г гемоглобина (Ед/г Hb), контроль — 4,6 Ед/г Hb, мышечном гомогенате одного из пациентов (55 нмоль/ч/мг; норма

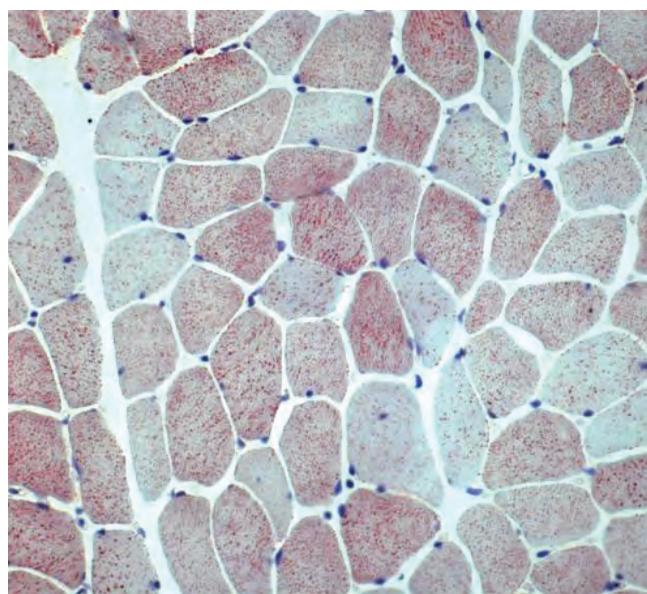


Рис. 3. Биоптат дельтовидной мышц пациента, страдающего дефицитом альдолазы А. Окраска красным маслом выявила скопление жировых капель преимущественно в волокнах 1-го типа

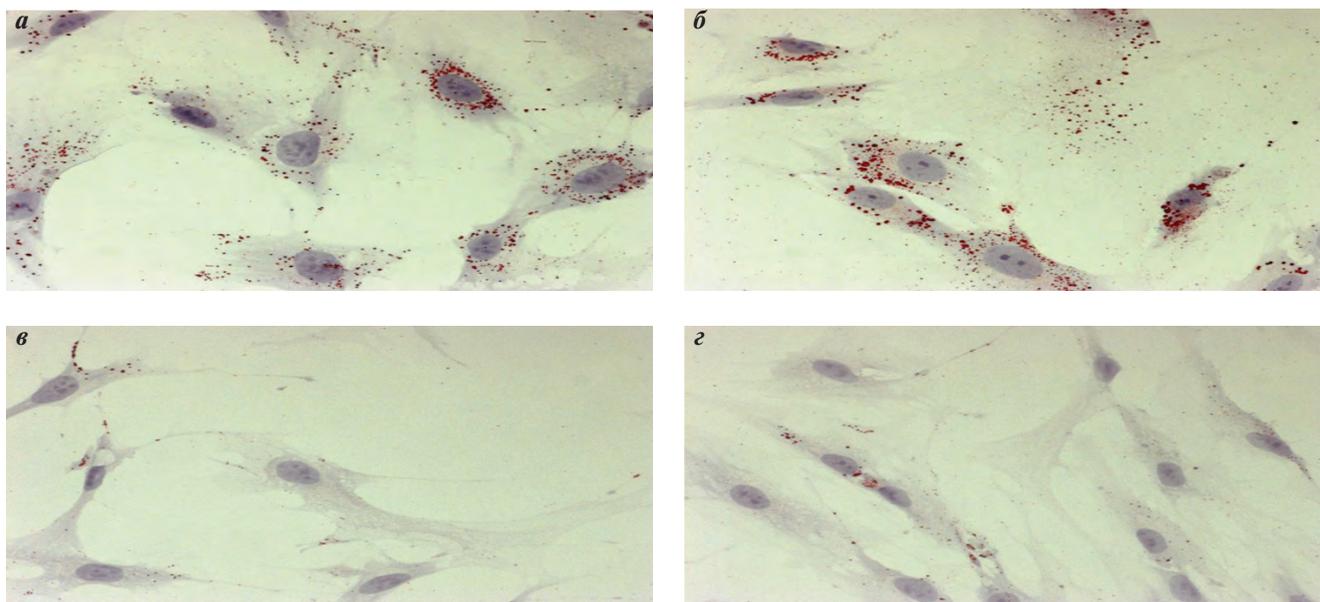


Рис. 4. Окраска суданом красным миобластов пациента и контрольного препарата. Миобласты пациента, культивированные в базовых условиях (а) и в условиях провоспаления ($TNF\alpha+IL-1\beta$) (б). Видны многочисленные включения – жировые капли. Добавление в гистологический препарат дексаметазона (в) и дексаметазона в комбинации с провоспалительными цитокинами $TNF\alpha+IL-1\beta$ (г) не влияют на количество жировых капель

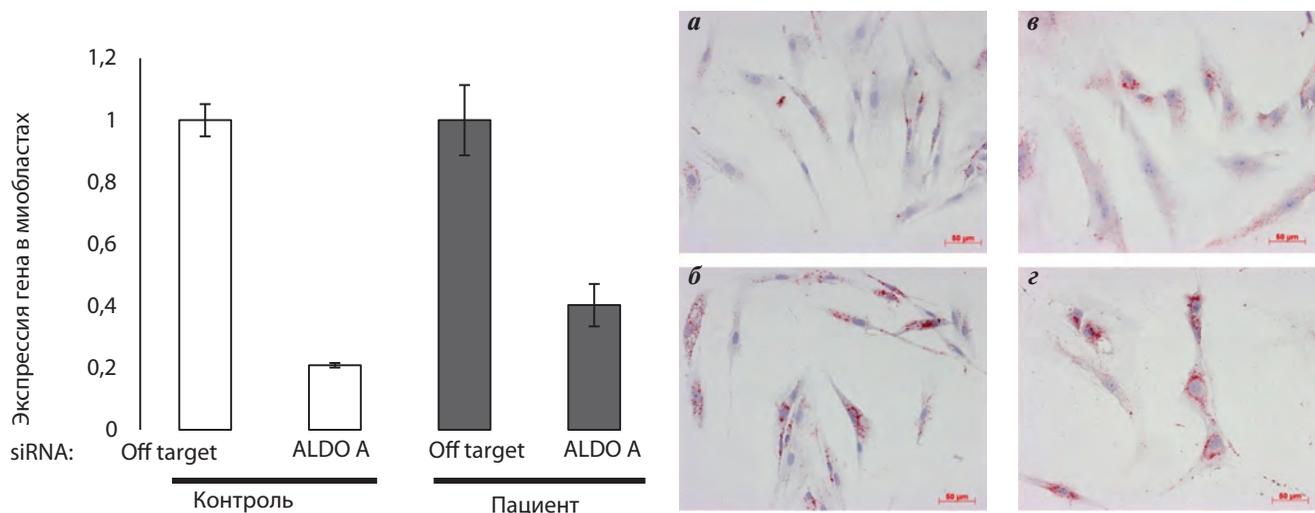


Рис. 5. Ингибирование экспрессии гена *ALDO A* в контрольных миобластах и миобластах пациента. Вверху: контрольные миобласты (а) и миобласты пациента (в) в базовом состоянии. Окраска суданом красным; внизу: контрольные миобласты (б) и миобласты пациента (г) после ингибирования гена *ALDO A*. Окраска суданом красным

581–5188 нмоль/ч/мг) и его миобластах ($1,08 \pm 0,4$ Ед/мкг белка; норма $2,4 \pm 0,025$ Ед/мкг). Ферментативная активность у гетерозигот составляет 50 % нормы. Исследование анаэробного гликогенолиза замороженного фрагмента мышцы выявляет снижение продукции лактата (мкмоль/г мышцы за 30 мин) после добавления нескольких субстратов, подтверждая тем самым дефект процесса гликолиза (табл. 1). Активность глюкозо-6-фосфата дегидрогеназы и гексокиназы в эритроцитах пациента повышена или в норме.

Были исследованы влияние температуры и провоспалительных цитокинов на активность альдолазы А.

Миобласты пациента и контрольного субъекта были культивированы при температуре от 37 до 40 °С в стандартных условиях и при добавлении провоспалительных цитокинов (сочетание $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$). Экспрессия гена *ALDO A* не подвергалась модификации (рис. 6а). При этом уровень белка альдолазы А, снизившийся в стандартных условиях и оставшийся без изменений под действием $TNF\alpha+IL-1\beta$ в миобластах пациента, уменьшился при 40 °С (рис. 6а). Таким же образом ферментативная активность альдолазы А значительно снижается при температуре 25 °С в миобластах пациента и в меньшей степени в контрольных миобластах, начиная с 40 °С (рис. 6б). Добавление $TNF\alpha+IL-1\beta$

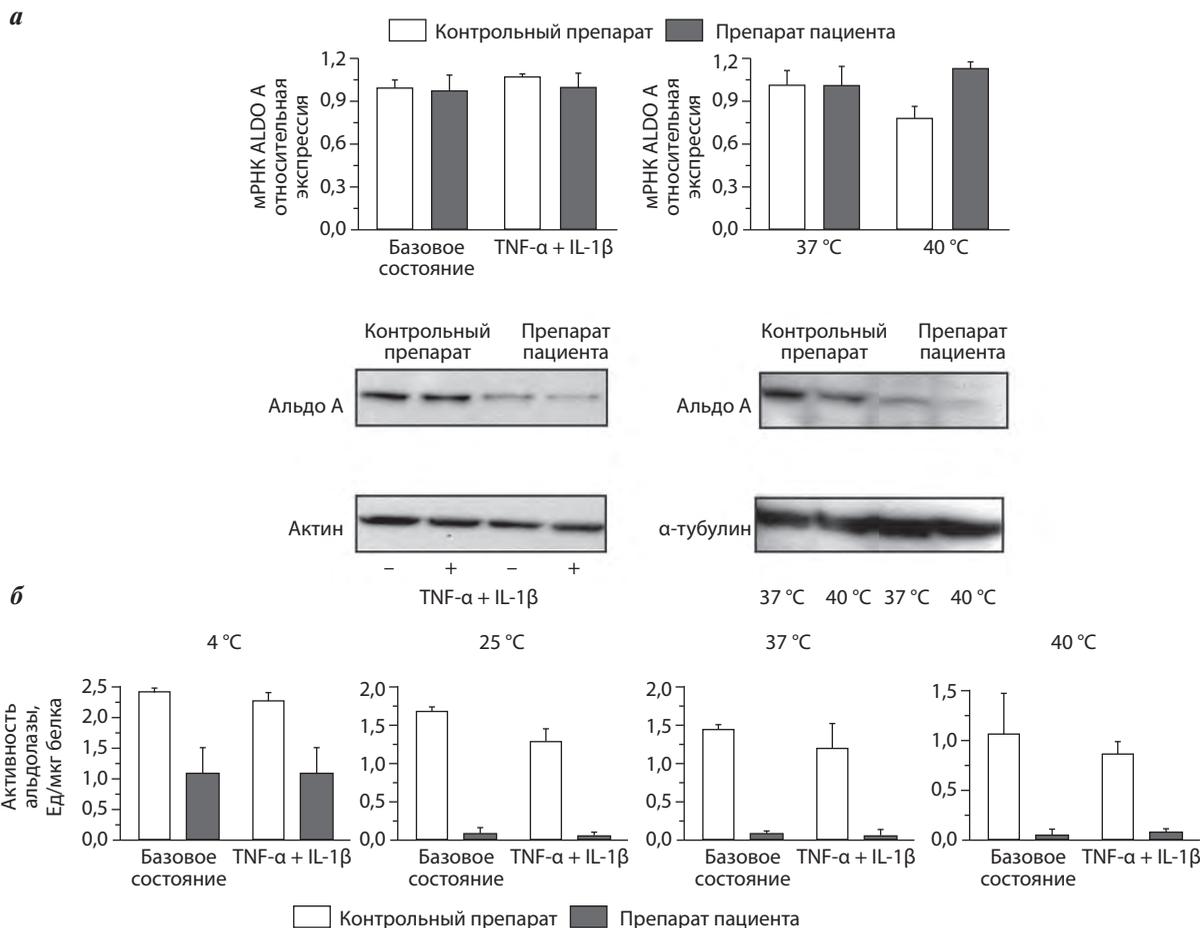


Рис. 6. а – немодифицированная экспрессия гена *ALDO A* в контрольных миобластах (С, незакрашенные квадраты) и в миобластах пациента (Р, темные квадраты) в базовых условиях, в провоспалительной среде и при высоких температурах (справа, 40 °С).

Белок альдолаза А в базовом состоянии, при добавлении *TNFα+IL-1β* и при высоких температурах: количество белка снижено у пациента в сравнении с контролем и при высоких температурах.

б – активность альдолазы А в контрольных миобластах и миобластах пациента при одинаковых условиях: в базовом состоянии; при добавлении *TNFα+IL-1β* и при разных температурах. Активность фермента снижается начиная с 25 °С в миобластах пациента и с 40 °С в контрольных миобластах. Провоспалительные цитокины не влияют на активность фермента

Таблица 1. Исследование *in vitro* анаэробного гликогенолиза и гликолиза мышцы

Субстрат	Пациент	Контроль 1	Контроль 2	Контроль 3	Границы нормы
Гликоген	32	196	194	98	120–170
Глюкоза-1-фосфат	49	513	418	122	278–384
Глюкоза-6-фосфат	74	513	486	338	406–582
Фруктоза-6-фосфат	77	500	464	498	448–690
Фруктоза-1,6-бифосфат	58	319	329	293	150–264

Примечание. Анализ *in vitro* анаэробного гликолиза и гликолиза в мышце пациента 3: образовавшийся через 30 мин после инкубации с разными субстратами лактат выражен в мкмоль/г мышцы.

не влияет на ферментативную активность альдолазы А (рис. 6б). Активность альдолазы А в эритроцитах 3 пациентов не изменяется при увеличении температуры (рис. 7). Полученные результаты позволяют предположить, что термолабильность альдолазы А варьирует в зависимости от ткани и обнаруживается в миобластах, но не в эритроцитах.

Добавление аргинина к культуре миобластов пациента (2 ммоль, L-аргинина гидрохлорид, Sigma, в течение 10 дней) существенно повышает ферментативную активность альдолазы А, так же как и ее белковый уровень (рис. 8).

Специфический дефицит альдолазы А. Глюкоза является важным энергетическим ресурсом для эритро-

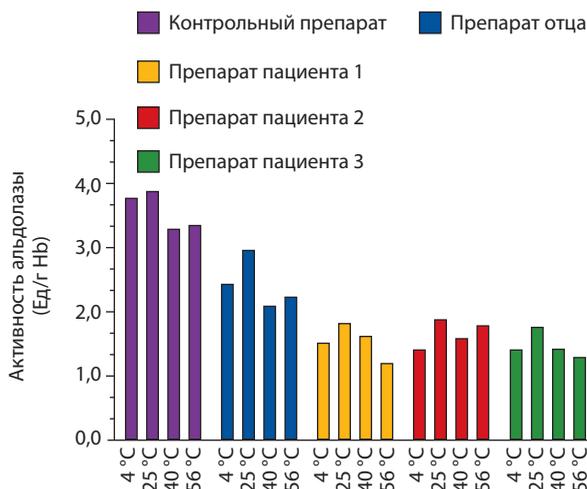


Рис. 7. Активность альдолазы А в контрольных эритроцитах, в эритроцитах гетерозиготы и 3 пациентов при разных условиях и температурах: термоллабильность, наблюдаемая в миобластах, не обнаружена в эритроцитах

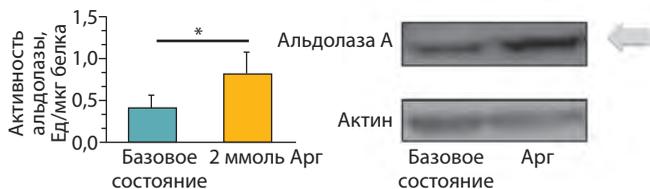


Рис. 8. Активность альдолазы А (верхняя планка) и белка актина (нижняя планка) в миобластах пациента в базовых условиях и после лечения аргинином (Арг). Аргинин повышает активность альдолазы А; * $p < 0,05$

цитов и скелетной мышцы, и нарушение нормального гликолиза служит метаболической причиной гемолитической анемии и рабдомиолиза [38]. Недавно описан новый фенотип дефицита альдолазы А, вовлекающий исключительно мышцы, без участия эритроцитов. Сегодня описано всего 5 пациентов с изолированным

дефицитом альдолазы А [36, 39–42] (табл. 2). Во всех выявленных случаях наблюдалась гемолитическая анемия (ОМIM: 103 850), в некоторых из них — задержка интеллектуального развития [39, 41], а в 2 случаях в дебюте криза развивался рабдомиолиз, сопровождавшийся прогрессированием симптоматики [36, 39]. Данный вид патологии мышц проявляется жировой миопатией с повышением внутриклеточного содержания жировых скоплений в миобластах пациента, связанной с удлинением гена *ALDO A*. Обнаруживаемые жировые включения присутствуют при воспалении, а также при воспалительной стрессовой реакции [43, 44]. Возможно, они участвуют в липотоксичности клеток и, соответственно, в патогенезе рабдомиолиза.

Отсутствие гемолитической анемии в описываемой семье с высокой вероятностью может быть обусловлено тем, что термоллабильность фермента альдолазы А, представленная в мутантных клетках, при температурах исследования обнаружена исключительно в миобластах, но не в эритроцитах. Четвертичная структура фермента, также как и мутации, способствует термоллабильности [45]. Сходная термоллабильность обнаружена при более высоких температурах и в эритроцитах [39, 40, 46] и проанализирована методом расчета стабильности белка [35]. Возможно, в связи с тем, что эритроциты широко представлены в ткани крови, они более устойчивы к внешним факторам, чем миобласты [47]. В частности, из-за отсутствия ядра они обладают белками, повышающими устойчивость к окислительно-му стрессу [48–50].

Наконец, было показано, что аргинин может приводить к обратному развитию симптоматики при дефиците альдолазы А, однако механизм его действия пока неизвестен. Ранее аргинин был описан как защитный белок-шаперон, защищающий разные метаболические ферменты от термоллабильности [51–53].

Таблица 2. Опубликованные случаи дефицита альдолазы А

Этнос	Близкородственный брак	Мутация	Клиническое описание			Активность альдолазы А (Ед/г Hb)		Источник
			Гемолитическая анемия	Миопатия	Задержка умственного развития	Пациент	Контроль	
Япония	+/-, т. е. вероятный (близкородственный брак)	p.Asp128Gly	+	-	-	0,12	2,99	Miwa et al., 1981 Kishi et al., 1987
Германия	-	p.Gly206Lys	+	+	-	0,3	7,9	Kreuder et al., 1996
Сицилия	-	p.Arg303X p.Cys338Tyr	+	+	-	0,3	1,3–2,8	Yao et al., 2004
Марокко	+	p.Ala279Val	-	+	+	0,4	4,6	Данное описание

ЛИТЕРАТУРА

1. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907–12.
2. Brown C.V., Rhee P., Chan L. et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56(6):1191–6.
3. Alpers J.P., Jones L.K. Jr. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve* 2010;42(4):487–91.
4. Perreault S., Birca A., Piper D., et al. Transient creatine phosphokinase elevations in children: a single-center experience. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):682–5.
5. Mackay M.T., Kornberg A.J., Shield L.K. et al. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53(9):2127–31.
6. Zutt R., van der Kooi A.J., Linthorst G.E. et al. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24(8):651–9.
7. Tein I., DiMauro S., DeVivo D.C. Recurrent childhood myoglobinuria. *Adv Pediatr* 1990;37:77–117.
8. Tonin P., Lewis P., Servidei S. et al. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990;27(2):181–5.
9. Berardo A., DiMauro S., Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(2):118–26.
10. DiMauro S., Garone C., Naini A. Metabolic myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(5):386–93.
11. Laforêt P., Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord* 2010;20(11):693–700.
12. Zeharia A., Shaag A., Houtkooper R.H. et al. Mutations in LPIN1 cause recurrent acute myoglobinuria in childhood. *Am J Hum Genet* 2008;83(4):489–94.
13. Michot C., Hubert L., Brivet M. et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat* 2010;31(7):E1564–73.
14. Michot C., Hubert L., Romero N.B. et al. Study of LPIN1, LPIN2 and LPIN3 in rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia. *J Inher Metab Dis* 2012;35(6):1119–28.
15. Kapina V., Sedel F., Truffert A. et al. Relapsing rhabdomyolysis due to peroxisomal alpha-methylacyl-coa racemase deficiency. *Neurology* 2010;75(14):1300–2.
16. Darras B.T., Friedman N.R. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000;22(2):87–97.
17. Quinlivan R., Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):886–91.
18. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21.
19. Shapiro M.L., Baldea A., Luchette F.A. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2012;27(6):335–42.
20. Cervellin G., Comelli I., Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):749–56.
21. Luck R.P., Verbin S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(4):262–8.
22. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91.
23. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821–30.
24. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796–808.
25. Molenaar J.P., Voermans N.C., van Hoeve B.J. et al. Fever-induced recurrent rhabdomyolysis due to a novel mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Intern Med J* 2014;44(8):819–20.
26. East C., Alivizatos P.A., Grundy S.M. et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1988;318(1):47–8.
27. Santos J. Jr. Exertional rhabdomyolysis. Potentially life-threatening consequence of intense exercise. *JAAPA* 1999;12(7):46–9, 53–5.
28. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;85(1):118–28.
29. Späte U., Schulze P.C. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(3):265–9.
30. Ostrowski K., Rohde T., Asp S. et al. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(3):244–5.
31. Chen X., Xun K., Chen L. et al. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct* 2009;27(7):407–16.
32. Feingold K.R., Grunfeld C. Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest* 1987;80(1):184–90.
33. Grunfeld C., Adi S., Soued M. et al. Search for mediators of the lipogenic effects of tumor necrosis factor: potential role for interleukin 6. *Cancer Res* 1990;50(14):4233–8.
34. Vallerie S.N., Hotamisligil G.S. The role of JNK proteins in metabolism. *Sci Transl Med* 2010;2(60):60rv5.
35. Chen C.W., Lin J., Chu Y.W. iStable: off-the-shelf predictor integration for predicting protein stability changes. *BMC Bioinformatics* 2013;14 Suppl 2:S5.
36. Yao D.C., Tolan D.R., Murray M.F. et al. Hemolytic anemia and severe rhabdomyolysis caused by compound heterozygous mutations of the gene for erythrocyte/muscle isozyme of aldolase, ALDO A(Arg303X/Cys338Tyr). *Blood* 2004;103(6):2401–3.
37. Michot C., Mamoune A., Vamecq J. et al. Combination of lipid metabolism alterations and their sensitivity to inflammatory cytokines in human lipin-1-deficient myoblasts. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(12):2103–14.
38. van Adel B.A., Tarnopolsky M.A. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(3):97–121.
39. Kreuder J., Borkhardt A., Repp R. et al. Brief report: inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *N Engl J Med* 1996;334(17):1100–4.
40. Miwa S., Fujii H., Tani K. et al. Two cases of red cell aldolase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia in a Japanese family. *Am J Hematol* 1981;11(4):425–37.
41. Beutler E., Scott S., Bishop A. et al. Red cell aldolase deficiency and hemolytic anemia: a new syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 1973;86:154–66.
42. Kishi H., Mukai T., Hirono A. et al. Human aldolase A deficiency associated with a hemolytic anemia: thermolabile aldolase due to a single base mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(23):8623–7.
43. Pacheco P., Vieira-de-Abreu A., Gomes R.N. et al. Monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 controls microtubule-driven biogenesis and leukotriene B4-synthesizing function of macrophage lipid bodies elicited by innate immune response. *J Immunol* 2007;179(12):8500–8.
44. Gomes R.N., Figueiredo R.T., Bozza F.A. et al. Increased susceptibility to septic and endotoxic shock in monocyte chemoattractant protein 1/cc chemokine ligand 2-deficient mice correlates with reduced interleukin 10 and enhanced macrophage migration inhibitory factor production. *Shock* 2006;26(5):457–63.
45. Beermink P.T., Tolan D.R. Subunit interface mutants of rabbit muscle aldolase form active dimers. *Protein Sci* 1994;3(9):1383–91.
46. Takahashi I., Takasaki Y., Hori K. Site-directed mutagenesis of human aldolase isozymes: the role of Cys-72 and Cys-338 residues of aldolase A and of the carboxy-terminal Tyr residues of aldolases A and B. *J Biochem* 1989;105(2):281–6.

47. Tsantes A.E., Bonovas S., Travlou A. et al. Redox imbalance, macrocytosis, and RBC homeostasis. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(7–8):1205–16.

48. Marinkovic D., Zhang X., Yalcin S. et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007;117(8):2133–44.

49. Matés J.M., Pérez-Gómez C., Olalla L. et al. Allergy to drugs: antioxidant enzymic activities, lipid peroxidation and protein

oxidative damage in human blood. *Cell Biochem Funct* 2000;18(2):77–84.

50. Crawford J.H., Isbell T.S., Huang Z. et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood* 2006;107(2):566–74.

51. Berendse K., Ebberink M.S., Ijlst L. et al. Arginine improves peroxisome functioning in cells from patients with a mild peroxisome biogenesis disorder. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:138.

52. Roth S.D., Schüttrumpf J., Milanov P. et al. Chemical chaperones improve protein secretion and rescue mutant factor VIII in mice with hemophilia A. *PLoS One* 2012;7(9):e44505.

53. Senesi P., Luzi L., Montesano A. et al. Betaine supplement enhances skeletal muscle differentiation in murine myoblasts via IGF-1 signaling activation. *J Transl Med* 2013;11:174.

Основные препараты и токсические вещества, которые могут приводить к рабдомиолизу

Наркотические препараты и токсические вещества

Алкоголь, опиаты (героин, метадон), кокаин, амфетамины, ЛСД, экстази, изопропиловый спирт, монооксид карбона, этилен гликоль, толуол, органофосфаты (инсектициды, гербициды – трибуфос), мышьяк, ртуть, железо, вдыхание паров и дыма от сгорающих металлов.

Биологические токсины

Столбняк, стафилококк, змеиный яд (змей-виперид – африканских гадюк, гремучих змей, гадюки Рассела), яды гименоптер (пчел и ос), диптер (мух и комаров), паукообразных (пауков и скорпионов), рифовых рыб (каменной рыбы, рыбы-скорпиона и др.): цикута (семена цикуты), экстракт кава-кава (опьяняющий перец – *Piper methysticum*), загрязненное растительное масло.

Анальгетики и противовоспалительные лекарства

Салицилаты, ацетаминофен, пропоксифен, опиаты, петидин, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, диклофенак, нифлумовая кислота, фенилбутазон), глюкокортикоиды.

Антибиотики и противомикробные препараты

Флюороквинолоны, пиперазидин, триметоприм + сульфаниламиды, амфотерицин В, итраконазол, левовфлоксацин.

Препараты, снижающие уровень холестерина

Фибраты (безафибрат, ципрофибраты, фенофибраты, гемифиброзил), статины (флувастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин).

Цитотоксические вещества

Винкристин, цитарабин, митоксантрон.

Иммуносупрессоры

Циклоспорин А, интерферон альфа, интерлейкин 2, азатиоприн, такролимус.

Антитиреоидные препараты

Карбимазол.

Анестетики и блокаторы нервно-мышечной передачи

Пропофол, галогенсодержащие соединения, суксаметония хлорид, глутетимид, кетамин, сукцинилхолин.

Противовирусные препараты

Зидовудин, ритонавир, диданозин.

Бензодиазепины

Диазепам, темазепам.

Нейролептики и психотропные препараты

Галоперидол, рисперидон, тиоридазин, локсапин, налтрексон.

Антидепрессанты

Все классы

Антигипертензивные препараты

Фамотидин, циметидин

Бета-блокаторы

Оксспренолол, лабетолол.

Прочие вещества

Хлорохин, гидрохлорохин, амиодарон, колхицин, D-пеницилламин, сульфазалин, витамины А (этретинат), В₃, В₆ (пиридоксин), инсулин, нифедипин, тиоридазин, вакцина БЦЖ, вальпроевая кислота, антигистаминные препараты, эметин, триптофан, стрептокиназа, слабительные, диуретики, метилксантинаты (кофеин, теofilлин, тиазиды), леводопа, литий, тербуталин, феновирин, липрессин, вазопрессин, налтрексон, подофиллин, аминокaproновая кислота, радиотерапия органов грудной клетки (включая сердце).

Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы*

Tuy Nga Brignol¹, J. Andoni Urtizberea²

¹AFM-Téléthon, Evry tnbrignol@afm-telethon.fr;

²Praticien hospitalier, MPR, Hôpital Marin de Hendaye ja.urtizberea@free.fr

Контакты: Tuy Nga Brignol tnbrignol@afm-telethon.fr

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Широкий круг офтальмопатий был обнаружен у лиц, страдающих гликогенозом II типа (болезнь Помпе, БП). Обследование офтальмологом пациентов с младенческой формой БП приобрело особое значение с появлением ферментной заместительной терапии и становится обязательным с учетом цели улучшения прогноза выживаемости и качества жизни пациентов. Описаны случаи клинического дебюта БП в виде офтальмических нарушений. Представлены данные, подтверждающие патологическое накопление гликогена в разных отделах зрительного анализатора. Настоящая публикация представляет собой обзор литературы и основана на данных поисковой системы PubMed.

Ключевые слова: болезнь Помпе, гликогеноз II типа, лизосомальные болезни накопления, инфантильная форма болезни Помпе, болезнь Помпе с поздним дебютом, α -глюкозидаза, ферментная заместительная терапия, экстраокулярные двигательные расстройства, офтальмопатия, птоз, страбизм, миопия

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-19-24

Pompe disease and ophthalmopathy: literature review

Tuy Nga Brignol¹, J. Andoni Urtizberea²

¹AFM-Téléthon, Evry tnbrignol@afm-telethon.fr;

²Praticien hospitalier, MPR, Hôpital Marin de Hendaye ja.urtizberea@free.fr

Large number of ophthalmological problems has been found in patients with glycogenosis type II (Pompe disease, PD). Since enzyme replacement therapy (ERT) has been introduced ophthalmic examination in the routine follow-up gained a special role in infantile-onset Pompe disease and prolonged survival. Currently a number of cases with ophthalmic disorder as the first sign of PD is known. Histopathological features of glycogen deposits in various eye structures has been described. Current review summarizes PubMed data on ophthalmopathy in PD.

Key words: Pompe disease, glycogenosis type II, lysosomal storage disease, infantile-onset Pompe disease, late-onset Pompe disease, α -glucosidase, enzyme replacement therapy, extraocular motility disorder, ophthalmopathy, ptosis strabismus, myopia

Болезнь Помпе (БП, OMIM 232300 – ORPHA 365), или гликогеноз II типа (GSD II, *glycogen storage disease*), относится к наследственным лизосомальным болезням накопления вследствие дефицита фермента α -глюкозидазы (GAA, *acid α -glucosidase*). БП – орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для лечения которой была разработана ферментная заместительная терапия (ФЗТ, ERT, *enzyme replacement therapy*). В 2006 г. было получено разрешение на применение рекомбинантной α -глюкозидазы в Европе, как единственного препарата для пациентов, страдающих БП.

В настоящей работе представлен обзор доступных в PubMed клинических и гистологических данных, характерных для БП. Ключевыми словами при поиске соответствующей литературы были: *ptosis – strabismus – optic neuropathy – retina – Pompe disease – acid maltase deficiency*.

Клинические признаки офтальмопатии

Основными клиническими признаками офтальмопатии при БП являются страбизм и птоз, наиболее вероятно связанные с мышечной слабостью глазодвигательных мышц и мышцы, поднимающей верхнее веко. В табл. 1 суммированы описанные клинические случаи.

Птоз

Миогенный птоз является результатом локального и генерализованного мышечного дефицита. Сохранность функции мышцы, поднимающей верхнее веко, отражает количество интактных мышечных волокон.

Птоз при БП встречается чаще и более выражен у детей. Все известные случаи птоза у детей характеризуются двусторонней симптоматикой, тогда как двусторонний птоз у взрослых описан лишь в 1 случае.

* Les cahiers de myologie 2014;11:22–24.

Таблица 1. Симптомы офтальмопатии при гликогенозе II типа (болезнь Помпе)

Автор (страна)	Пациент	Поражение органа зрения	Примечание
Smith и соавт., 1972 (США) [1]	Мальчик, 3 года	Страбизм (эзотропия)	ФЗТ: нет
Libert и соавт., 1977 (Бельгия) [2]	Мальчик, 4 мес	Нет признаков поражения органа зрения. Биопсия конъюнктивы: включения гликогена с ультраструктурой, идентичной той, что была обнаружена у плода, но в большем количестве (см. табл. 2)	ФЗТ: нет
Goebel и соавт., 1978 (Германия) [3]	Мальчик, 9 мес	Страбизм	ФЗТ: нет
Barnes и соавт., 1993 (Великобритания) [4]	Женщина, 45 лет	Односторонний птоз	ФЗТ: нет. Выраженный бульбарный паралич: дыхательная недостаточность, нарушения глотания
De Wilde и соавт., 1995 (Нидерланды) [5]	Женщина, 33 лет	Односторонний птоз, как единственный первичный признак БП	ФЗТ: нет. Лечение птоза оперативным путем (резекция мышцы, поднимающей верхнее веко)
Groen и соавт., 2006 (Нидерланды) [6]	Женщина, 37 лет	Односторонний птоз, как единственный первичный признак БП	ФЗТ: нет
Ravaglia и соавт., 2007 (Италия) [7]	Женщина, 46 лет	Односторонний птоз, как первичный признак в 46 лет, предшествующий двигательному дефициту; с 58 лет — билатеральный характер птоза. БП диагностирована в 48 лет	ФЗТ: да; без эффекта на птоз после 2 мес лечения
Yanovitch и соавт., 2010 (США) [8]	Ребенок	Птоз, страбизм	ФЗТ: да
Slingerland и соавт., 2011 (Нидерланды) [9]	Мальчик, 4,5 года	Первичный офтальмологический осмотр (в 2,5 года): минимальный двусторонний птоз без глазодвигательных нарушений, миопия -7.75Д и -8.75Д. В 4.5 года: нарастание миопии (-8.5Д и -10Д), выраженный двусторонний птоз, глазодвигательные расстройства, глазное дно — норма	ФЗТ: с возраста 4 нед. Оперативное лечение птоза с хорошим результатом
Chien и соавт., 2014 (Тайвань & США) [10]	Мальчик, 7 лет	Двусторонний птоз, миопия -10Д	ФЗТ: да. Спустя 5 лет и 11 мес лечения стандартной дозой: улучшение двигательной и сердечной деятельности, птоз без изменений, в том числе на фоне двойной дозы. Проведено оперативное лечение птоза
Groen и соавт., 2006 (Нидерланды) [6]	12 взрослых среднего возраста: от 25 до 67 лет	Птоз: у 4 (33 %) из 12 повышенный уровень в сравнении с базовой популяцией, из них 3 женщины; средний возраст: 55 (47–63) лет; первичный симптом у 3 пациентов. Сниженная функция мышцы, поднимающей верхнее веко: у 6 (50 %) из 12; корреляция с птозом: 0,84, что указывает на миогенный характер птоза	ФЗТ: нет. Наследственный анамнез: отсутствие врожденного птоза или других возможных факторов провоцирующих птоз
Ravaglia и соавт., 2007 (Италия) [7]	22 взрослых (1 женщина)	Птоз: у 1 из 22	ФЗТ: да. Генетический анализ (для 17 из 22 пациентов): отсутствие корреляции между типом мутации и птозом
Ravaglia и соавт., 2010 (Италия) [11]	28 взрослых	Двусторонний птоз: у 1 из 22 (мутация 525delT)	ФЗТ: да. Выраженный птоз, не реагирующий на ФЗТ
Yanovitch и соавт., 2010 (США) [8]	30 младенцев	Двусторонний птоз: у 4 из 30	ФЗТ: да. Выживаемость: более года
Yanovitch и соавт., 2010 (США) [8]	7 взрослых (6 женщины, 1 мужчина)	Односторонний птоз: у 6 из 7	Молекулярный анализ у 5 взрослых: *мутация IVS13T-G в аллеле у 5 из 5 *мутация 525delT у 2 из 5

Продолжение таблицы 1

Автор (страна)	Пациент	Поражение органа зрения	Примечание
Prakalapakorn и соавт., 2014 (США) [12]	13 детей	Двусторонний птоз: у 6 (46 %) из 13 Страбизм: у 3 (23 %) из 13. Миопия: у 8 (62 %) из 13. Астигматизм: у 9 (69 %) из 13	ФЗТ: да
Anagnostou и соавт., 2014 (Греция) [13]	5 взрослых	Саккады: динамика такая же, как и в контрольной группе (19 человек)	ФЗТ: минимум 2,5 года

Симптомы офтальмопатии соответствуют генетическим характеристикам пациента. Так, мутации, выявленные у взрослых пациентов, имеющих птоз (мутация 525delT, в отсутствие мутации IVS13T-G), аналогичны тем, которые, как правило, обнаруживают при младенческих формах болезни.

До эры использования ФЗТ птоз у детей описывали редко в связи с малой продолжительностью жизни ребенка, страдающего гликогенозом II типа. ФЗТ позволила проследить течение и развитие болезни и обнаружить такие осложнения, как птоз, потеря слуха, нарушения глотания и когнитивный дефицит.

Сотрудники детского отделения Университета Duke (США) проследили течение БП на фоне ФЗТ у 30 детей на протяжении нескольких лет. В этой группе больных у 4 детей был обнаружен птоз (расстояние между центром зрачка и верхним веком < 2 мм). Двусторонний птоз, более выраженный слева, развился, несмотря на проведение ФЗТ. Такое же наблюдение представлено в меньшей когорте больных, страдающих младенческой формой БП и получающих ФЗТ [8].

В публикации, посвященной когорте из 13 детей, страдающих младенческой формой БП и получавших ФЗТ, у 6 (46 %) пациентов наблюдался двусторонний птоз [12].

Также описан случай птоза, который регрессировал на фоне двойного увеличения дозировки ФЗТ, у пациента 17 лет, страдающего атипичной младенческой формой БП, диагностированной в возрасте 9 мес. Помимо слабости скелетной и дыхательной мускулатуры, у пациента наблюдался медленно прогрессирующий, двусторонний, динамичный птоз. Был проведен анализ на антитела к рецепторам ацетилхолина для исключения возможного синаптического дефекта миастенического типа, который оказался отрицательным. Подвижность глазного яблока и зрачковый рефлекс были в норме. С 13,4 года пациенту проводилась ФЗТ в дозировке 20 мг/кг каждые 2 нед. Лечение не снизило, но позволило стабилизировать дефицит скелетной и дыхательной мускулатуры, птоз оставался без динамики. Мышечный статус пациента ухудшился в последние 2 года, и было принято решение о двукратном увеличении дозировки препарата. В последующие 6 мес улучшились функ-

циональные возможности скелетных мышц и частично регрессировал птоз [14].

В случае БП с поздним дебютом птоз является признаком более выраженных изменений в генотипе и указывает на более тяжелую форму болезни.

Так, описан случай БП у женщины 45 лет, характеризующийся значительным поражением бульбарной мускулатуры и односторонним птозом [4]. Имеется описание случая резекции мышцы, поднимающей верхнее веко, при одностороннем птозе у женщины 33 лет, страдающей БП [5]. Известны и другие документированные описания одностороннего птоза при поздней форме БП [6, 7].

Были также выявлены случаи сочетания птоза и офтальмоплегии у взрослых, страдающих БП с поздним дебютом.

Независимо от возраста пациента и в отличие от других симптомов БП (снижение силы скелетной и дыхательной мускулатуры), создается впечатление, что птоз не чувствителен к «стандартной» дозировке ФЗТ [8, 11]. Данное отличие может объясняться различной структурой мышечных волокон мышцы, поднимающей верхнее веко, и скелетных мышц. Птоз также может быть следствием поражения гликогенозом центральной нервной системы, затрагивающего, к примеру, ядра 3-й пары черепных нервов в среднем мозге [11].

Страбизм

Несмотря на то, что накопление гликогена и вакуолярная миопатия одновременно наблюдаются и в мышце, поднимающей верхнее веко, и в экстраокулярных мышцах, птоз при БП встречается гораздо чаще, чем случаи страбизма. Экстраокулярные мышцы, также как и скелетные, являются поперечно-полосатыми и состоят из мышечных волокон меньшего диаметра с меньшим процентом иннервирующих нервных окончаний на 1 конкретную мышцу. Сокращение экстраокулярных мышц происходит быстрее, чем скелетных мышц. Данные структурные и функциональные особенности могут объяснять большую частоту встречаемости птоза в сравнении со страбизмом при БП [8]. В исследовании 13 детей с младенческой формой БП и получающих ФЗТ, у 3 (23 %) наблюдался страбизм [12].

Другие глазные симптомы

- Миопия и астигматизм. В упомянутом выше исследовании 13 детей с младенческой формой БП,

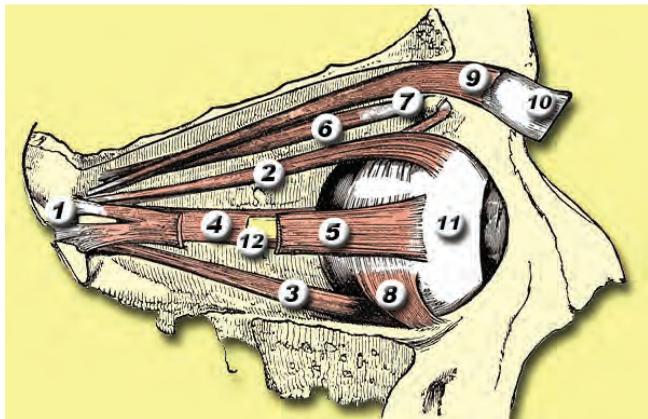


Рис. 1. Экстраокулярные мышцы правой орбиты: 1 – сосудистое кольцо Цинна; 2–6, 8 – глазодвигательные мышцы; 7 – блок верхнедистального угла глазницы; 9 – мышца, поднимающая верхнее веко. Рисунок составлен Edelhart Kempeneers (Gray's Anatomy), доступен по адресу: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eyemuscles.png>

у 8 (62 %) обнаружена миопия, у 9 (69 %) – астигматизм [12].

• Саккады. Саккады являются быстрыми и четкими движениями глазных яблок, провоцирующими изменение фиксации взгляда на предмете. Динамика саккад изучена у 5 пациентов, страдающих поздней формой БП, и сопоставлена с данными у здоровых лиц того же возраста. Никаких различий в амплитуде, скорости и максимальной длительности саккад не обнаружено [13].

Данные гистологических препаратов зрительного аппарата

Гистологический анализ биоптатов зрительного аппарата при БП проводился с использованием оптической и электронной микроскопии abortивного материала плода (в результате самопроизвольного или терапевтического прерывания беременности, связанного с БП), аутопсий детей и взрослых пациентов, страдавших БП, а также глазных мышц, резецированных в рамках оперативного лечения страбизма детей с БП (табл. 2).

Младенческая (инфантильная) форма БП

В случае младенческой формы БП отложения гликогена были обнаружены почти во всех глазных тканях за исключением пигментного эпителия сетчатки. Первое гистопатологическое исследование при помощи оптической микроскопии было проведено в 1965 г. у пациентки в возрасте 5 мес, страдающей классической младенческой формой БП, умершей в результате декомпенсации сердечной деятельности и бронхопневмонии. Гистологическое исследование выявило вакуолизацию и скопления гликогена в экстраокулярных мышцах, в гладкой мускулатуре ресничного тела и радужной оболочки, эндотелиальных клетках роговицы, ганглионарных клетках и клетках Мюллера в сетчатке, а также в перicyтах капилляров сетчатки [18].

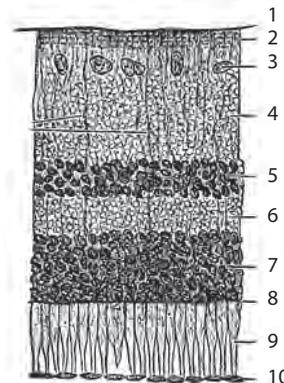


Рис. 2. Слои сетчатки: 1 – внутренняя пограничная мембрана; 2 – слой волокон зрительного нерва; 3 – слой ганглионарных клеток; 4 – внутренний сплетениевидный слой; 5 – внутренний зернистый слой; 6 – наружный сплетениевидный слой; 7 – наружный зернистый слой; 8 – наружная пограничная мембрана; 9 – слой фоторецепторов (палочки и колбочки); 10 – пигментный слой. Рисунок доступен по адресу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Сетчатка>

При помощи электронной микроскопии были исследованы глаза плода, страдающего БП, на 22-й [2] и 16-й [16] неделях гестации. Обширные скопления гликогена в лизосомах были обнаружены во всех глазных структурах за исключением пигментного эпителия сетчатки.

Описано исследование сетчатки пациента 9 мес, страдающего БП [3]. Авторы отмечают лизосомальные скопления гликогена в ганглионарных клетках, в клетках внутреннего ядерного слоя и внутреннем сегменте фоторецепторов сетчатки. В области пигментного эпителия сетчатки скопления гликогена не обнаружены.

Оптическое микроскопическое исследование органа зрения умершего пациента 1 года, страдавшего БП и получавшего в течение 4 мес ФЗТ [8], выявило вакуольную миопатию в гладких мышцах радужки, ресничного тела и кровеносных сосудах склеры. Авторы отмечают наличие вакуолизации пигментного эпителия радужки, значительной вакуолизации эпителиальных клеток хрусталика и вакуольной миопатии экстраокулярных мышц (прямые верхние мышцы и косые мышцы).

Формы БП с поздним дебютом

Степень накопления гликогена и вакуольной миопатии в окулярных структурах при поздней форме БП варьирует в зависимости от выраженности заболевания. Подобная варибельность в гистологических препаратах могла бы объяснить факт присутствия птоза лишь у некоторых пациентов [8].

У пациента 61 года, страдающего поздней формой БП, при помощи оптической микроскопии было выявлено значительное количество вакуолей в экстраокулярных мышцах. Электронная микроскопия обнаружила замещение миофибрилл этих мышц множественными вакуолями, содержащими гликоген

Таблица 2. Гистопатология и ультраструктура глаза при болезни Помпе

Автор (страна)	Пациент	Поражение органа зрения
Toussaint и соавт., 1964 (Бельгия) [15]	Девочка, 5 мес	Глазодвигательные мышцы: вакуоли и скопления гликогена. Гладкие мышцы ресничного тела и радужной оболочки: аналогичные изменения. Роговица (эндотелиальные клетки): аналогичные изменения. Сетчатка (ганглионарные клетки и клетки Мюллера): аналогичные изменения. Капилляры сетчатки (перипиты): аналогичные изменения
Smith и соавт., 1972 (США) [1]	Мальчик, 3 года	Глазодвигательные мышцы (нижняя косая мышца): гликоген в миоцитах, эндотелии капилляров и перипитах конъюнктивы
Libert и соавт., 1977 (Бельгия) [2]	Плод, 22 нед	Глазодвигательные мышцы: значительные скопления гликогена в лизосомах Лизосомальный гликоген +++ (за исключением пигментного эпителия сетчатки). Склера: склероциты. Конъюнктивa: эндотелий капилляров, фибробласты. Роговица: кератоциты, эпителий и эндотелий. Хрусталик: эпителий. Ресничное тело: эпителий. Эндотелий капилляров сосудистой оболочки глаза и сетчатки. Фибробласты конъюнктивы, радужной оболочки, хориоидеи. Сетчатка: ганглионарные клетки, клетки Мюллера, фоторецепторы. Зрительный нерв: глиальные клетки
Libert и соавт., 1977 (Бельгия) [2]	Мальчик, 4 мес	Конъюнктивa: скопления гликогена в лизосомах (ультраструктура совпадает с обнаруженной у плода 22 нед, но в большем количестве)
Goebel и соавт., 1978 (Германия) [3]	Мальчик, 9 мес	Сетчатка: скопления лизосомального гликогена почти во всех типах клеток (за исключением клеток пигментного эпителия); ганглионарные клетки, клетки внутреннего ядерного слоя, фоторецепторы внутреннего сегмента. Хориоидея: скопления гликогена и липофусцина в макрофагах
Роконгу и соавт., 1982 (США) [16]	Плод, 16 нед (терапевтическое прерывание беременности после амниоцентеза)	Значительные скопления гликогена в глазодвигательных мышцах и структурах глаза (конъюнктивы, роговицы, радужной оболочки, хориоидеи) за исключением пигментного эпителия радужной оболочки и сетчатки
van der Walt и соавт., 1987 (Германия) [17]	Мужчина, 61 год	Глазодвигательные мышцы: вакуоли +++; миофибриллы замещены большими скоплениями очерченных вакуолей, содержащих гликоген и другие бесструктурные частицы
Yanovitch и соавт., 2010 (США) [8]	Девочка, 1 год, ум. (лечение ФЗТ в течение 4 мес)	Глазодвигательные мышцы (верхняя прямая и косая, с 2 сторон): вакуольная миопатия. Гладкие мышцы радужной оболочки, цилиарного тела: вакуольная миопатия. Вакуоли в пигментном эпителии радужной оболочки, эпителиоцитах хрусталика. Скопления гликогена в склере и сосудах склеры
Yanovitch и соавт., 2010 (США) [8]	Взрослый, 60 лет (аутопсия)	Глазодвигательные мышцы: отсутствие структурных изменений, скоплений гликогена
Chien и соавт., 2014 (Тайвань & США) [10]	Мальчик, 7 лет	Резецированная мышца, поднимающая веко (хирургическое лечение страбизма): мышечные волокна в основном замещены вакуолями, некоторые вакуоли продолговатой формы, ядро централизовано в резидуальных волокнах
Prakalapakorn и соавт., 2014 (США) [12]	Мальчик, 7 мес Девочка, 1 год Девочка, 21 мес (получала ФЗТ)	Глазодвигательные мышцы, мышцы цилиарного тела, гладкие мышцы радужной оболочки: вакуольная миопатия. Роговица: скопления гликогена в эндотелии. Сетчатка: скопления гликогена в ганглионарных клетках. Хрусталик: скопления гликогена в эпителии

и другие, не структурированные элементы [17]. При этом у другого взрослого пациента с поздней формой БП никаких изменений в глазных структурах при оптической микроскопии не выявлено.

Заключение

После появления ФЗТ выживаемость пациентов с младенческой формой БП стала реальностью. В связи с увеличением продолжительности жизни данных пациентов появилась необходимость в динамическом обследовании органа зрения. Комплексное ведение лиц, страдающих БП, особенно младенческой фор-

мой, требует включения в перечень регулярных процедур офтальмологического осмотра [19]. Необходимо повышать информированность офтальмологов о частых случаях птоза, миопии и астигматизма у детей с БП, получающих ФЗТ. Перечисленные состояния являются потенциальными факторами риска, приводящими к слепоте, которую можно предотвратить [12].

Офтальмологические симптомы при поздней форме БП также заслуживают внимания. В некоторых случаях они могут быть первым признаком заболевания и предшествовать слабости скелетной мускулату-

ры [6, 11]. В связи с повсеместной встречаемостью гликогена его накопление в хрусталике и сетчатке может привести к катаракте и дисфункции сетчатки. Требуется проведение дополнительных исследований для понимания причины глазной симптоматики

при БП, а также ее динамики на фоне ФЗТ и других инновационных терапевтических подходов. Сотрудничество Центра обращения нервно-мышечных больных и Центра обращения редких болезней в офтальмологии (ОРНТАРА*) было бы высоко оправдано.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smith R.S., Reinecke R.D. Electron microscopy of ocular muscle in type II glycogenosis (Pompe's disease). *Am J Ophthalmol* 1972;73(6):965–70.
- Libert J., Martin J.J., Ceuterick C. et al. Ocular ultrastructural study in a fetus with type II glycogenosis. *Br J Ophthalmol* 1977; 61(7):476–82.
- Goebel H.H., Kohlschütter A., Pilz H. Ultrastructural observations on the retina in type II glycogenosis (Pompe's disease). *Ophthalmologica* 1978;176(2):61–8.
- Barnes D., Hughes R.A., Spencer G.T. Adult-onset acid maltase deficiency with prominent bulbar involvement and ptosis. *J R Soc Med* 1993;86(1):50.
- De Wilde F., D'Haens M., Smet H. et al. Surgical treatment of myogenic blepharoptosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995;255: 139–46.
- Groen W.B., Leen W.G., Vos A.M. et al. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67(12):2261–2.
- Ravaglia S., Repetto A., De Filippi P. et al. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2007;69(1):116.
- Yanovitch T.L., Banugaria S.G., Proia A.D. et al. Clinical and histologic ocular findings in Pompe disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47(1):34–40.
- Slingerland N.W., Polling J.R., van Gelder C.M. et al. Ptosis, extraocular motility disorder, and myopia as features of pompe disease. *Orbit* 2011;30(2):111–3.
- Chien Y.H., Lee N.C., Tsai Y.J. et al. Prominent vacuolation of the eyelid levator muscle in an early-treated child with infantile-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2014;50(2):301–2.
- Ravaglia S., Bini P., Garagani K.S. et al. Ptosis in Pompe disease: common genetic background in infantile and adult series. *J Neuroophthalmol* 2010;30(4):389–90.
- Prakalapakorn S.G., Proia A.D., Yanovitch T.L. et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51(6):355–62.
- Anagnostou E., Kemanetzoglou E., Papadimas G. Extraocular muscle function in adult-onset Pompe disease tested by saccadic eye movements. *Neuromuscul Disord* 2014;24(12):1073–8.
- Yanovitch T.L., Casey R., Banugaria S.G. et al. Improvement of bilateral ptosis on higher dose enzyme replacement therapy in Pompe disease. *J Neuroophthalmol* 2010;30(2): 165–6.
- Toussaint D., Danis P. Eye histopathology study of a case of generalized glycogenosis (Pompe disease). *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1964;137:313–25.
- Pokorny K.S., Ritch R., Friedman A.H. et al. Ultrastructure of the eye in fetal type II glycogenosis (Pompe's disease). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(1):25–31.
- van der Walt J.D., Swash M., Leake J. et al. The pattern of involvement of adult-onset acid maltase deficiency at autopsy. *Muscle Nerve* 1987;10(3):272–81.
- Toussaint D., Danis P. Ocular histopathology in generalized glycogenosis (Pompe disease). *Arch Ophthalmol* 1965;73:342–9.
- Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8(5):267–88.

*ОРНТАРА – включает 8 госпитальных отделений парижских клиник, e-mail mro.phta@nck.aphp.fr, www.hopital-necker.fr

Наследственная прогрессирующая конечностно-поясная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): обзор литературы

Д.А. Гришина¹, Н.А. Супонева², В.В. Шведков¹, А.В. Белопасова³

¹ Научно-консультативное отделение,

² отделение нейрореабилитации и физиотерапии,

³ 3-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

В отечественной литературе недостаточно внимания уделено проблеме одной из наиболее частой формы аутосомно-рецессивных прогрессирующих конечностно-поясных миодистрофий — кальпаинопатии (КПМД2А). В настоящей статье освещены современные взгляды на физиологическую роль белка кальпаина-3, возможные патогенетические механизмы развития миодистрофии, диагностические критерии и терапевтические подходы. Осведомленность клинических неврологов в отношении КПМД2А позволит сократить сроки постановки правильного диагноза, предпринять меры по замедлению темпа прогрессирования заболевания, осуществлять медико-генетическое консультирование, наблюдение и мониторинг, а также своевременно применять меры по физической и социальной адаптации пациента.

Ключевые слова: прогрессирующая конечностно-поясная миодистрофия, кальпаинопатия, кальпаин-3, наследственная миопатия, креатининфосфокиназа, электромиография, магнитно-резонансная томография мышц, генетический анализ, биопсия мышц, дифференциальный диагноз

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-25-36

Inherited progressive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): a review of literature

D.A. Grishina¹, N.A. Suponeva², V.V. Shvedkov¹, A.V. Belopasova³

¹Research and Consulting Department,

²Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy,

³Neurology Department Three, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

The Russian literature gives inadequate attention to the problem of one of the most common form of autosomal recessive progressive limb-girdle muscular dystrophies type 2A (LGMD2A) (calpainopathy). This paper highlights current views on the physiological role of calpain 3 protein, possible pathogenetic mechanisms for the development of myodystrophy, diagnostic criteria, and therapeutic approaches. Clinical neurologists' awareness of LGMD2A will be able to reduce the time to a correct diagnosis, to take measures to slow down the rate of disease progression, to make medical and genetic counselling, a follow-up, and monitoring, as well as to use measures for the physical and social adaptation of a patient.

Key words: progressive limb-girdle muscular dystrophy, calpainopathy, calpain 3, inherited myopathy, creatinine phosphokinase, electromyography, muscle magnetic resonance imaging, genetic analysis, muscle biopsy, differential diagnosis

Конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД) — многочисленная гетерогенная группа наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий с разными типами наследования и сроками манифестации, для которых характерны преимущественное вовлечение мышц тазового и плечевого поясов, высокая концентрация сывороточной креатининфосфокиназы (КФК) и первично-мышечный уровень поражения по данным электромиографического (ЭМГ) исследования.

В настоящий момент выделено 30 генетически детерминированных КПМД — 7 с аутосомно-доминантным типом наследования (КПМД1), диагностируемые редко, до 10 % от всех случаев КПМД, и 23 —

с аутосомно-рецессивным (КПМД2), выявляемые значительно чаще, до 1 случая на 15 000–42 700 населения в зависимости от географического региона [1, 2].

Кальпаинопатия (КПМД2А) является наиболее распространенной формой аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД. Анализ частоты встречаемости данной патологии, основанный на результатах молекулярно-генетических исследований, показал, что кальпаинопатия среди всех случаев КПМД диагностируется в 12 % в США и Дании [3, 4], до 21–36 % случаев — в Нидерландах, Италии и Японии [5–7]. В Турции, Индии и России кальпаинопатия составляет почти половину всех случаев КПМД [8–10], а в от-

дельных областях Испании, Исландии и США, где распространены близкородственные отношения (этнические поселения Ла Реюньон в Исландии, амиши старого обряда в США, Баскония в Испании и др.) этот показатель достигает 80 % [11–14].

Генетические и молекулярно-биохимические аспекты

За развитие заболевания ответственен ген *CAPN3*, находящийся на 15-й хромосоме в области 15q15.1-q21.1 и содержащий 24 экзона.

Нормальным продуктом гена *CAPN3* является белок кальпаин-3 (молекулярная масса р94, состоит из 821 аминокислоты) – представитель широкого семейства цитозольных Ca^{2+} -активируемых цистеиновых протеаз, ответственных за селективную деградацию белков. Кальпаин-3 – многодоменный белок, каждый домен которого имеет отдельную функцию: домен I играет регулируемую роль; домен II является протеолитическим модулем; домен III – С2-подобный, обеспечивает сопряжение каталитического домена II и Ca^{2+} -связывающего домена IV, способствует усилению Ca^{2+} -индуцированных конформационных изменений, а также ассоциации кальпаинов с фосфолипидами мембран; домен IV связывает ионы Ca^{2+} [15].

Кальпаин-3 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, где он локализован в ядре и/или в цитоплазме [16]. У млекопитающих и человека также обнаружены и другие тканеспецифичные кальпаины, мРНК которых обнаруживается в центральной нервной системе (кальпаин-1 и кальпаин-2), гладких мышцах (кальпаин-8), желудочно-кишечном тракте (кальпаин-8 и кальпаин-9), яичках (кальпаин-11) [17]. Имеются данные об участии белков кальпаин-1 и кальпаин-2 в развитии болезни Альцгеймера, а белка кальпаин-10 – в развитии сахарного диабета 2-го типа [18, 19].

Основной тип мутационного повреждения при кальпаинопатии – точковые мутации в гене *CAPN3*, более половины (до 58 %) из которых являются миссенс-мутациями, приводящими к замене кодирующей последовательности. Вторая по частоте (до 20 %) – мутация frameshift, изменение рамки считывания мРНК вследствие инсерции или делеции [20, 21].

Зарегистрировано более 350 мутаций данного гена, ассоциированных с заболеванием, некоторые из них встречаются более часто [2, 12]. Так, мутация с. 550delA наиболее распространена в Европейских странах, в том числе и в России [20, 22–24] (табл. 1), что, вероятно, обусловлено эффектом основателя.

Физиологическая роль белка кальпаина-3 и возможные патогенетические механизмы развития КПМД2А

Функциональное значение белка кальпаина-3 еще до конца не изучено. Есть высокая вероятность того, что он участвует в регуляции множества физиологических процессов в клетке. Известно, что основная роль кальпаиноподобных протеиназ в тканях – протеолитическая. Субстратами, расщепляемыми кальпаинами, в частности, являются белки, ответственные за передачу сигналов (родопсин, протеинкиназы А и С), а также белки цитоскелета (миофибрилярные белки – актин, миозин, парамиозин, тропомиозин и др., и белки нейрофиламентов). Следовательно, можно предположить, что кальпаин-3 непосредственно принимает участие в этих процессах, регулирует механизмы саркомер-ремоделирования и обеспечивает стабильность цитоскелета [21, 25–27]. Многочисленные исследования с использованием клеточных культур, животных моделей и биопсии мышц пациентов свидетельствуют об участии продукта гена *CAPN3* в дифференцировке мышечных волокон и их регенерации, а также в развитии апоптоза [28, 29].

Таблица 1. Распространенность мутаций в гене *CAPN3* в разных регионах мира

Мутация гена <i>CAPN3</i>	Регион	Авторы исследования
c.946-1G>A	Остров Реюньон, Индийский океан (Франция)	Fardeau et al., 1996
c.2306>A	Поселения амишей старого обряда (Индиана, США)	Young et al., 1992
c.550delA	Россия, Хорватия, Турция, Чехия, Болгария, Германия	Dincer et al., 1997 Pogoda et al., 2000 Canki-Klain et al., 2004 Chrobakova et al., 2004 Balci et al., 2006 Hanisch et al., 2007 Todorova et al., 2007
c.2362_2363delAGinsTCATCT	Басков регион Испании; Бразилия	Urtasun et al., 1998 De Paula et al., 2002
c.1795-1796insA	Япония	Kawai et al., 1998 Chae et al., 2001
c.1193 +6 T>A	Долина реки Ферсина в итальянских Альпах	Fanin et al., 2012

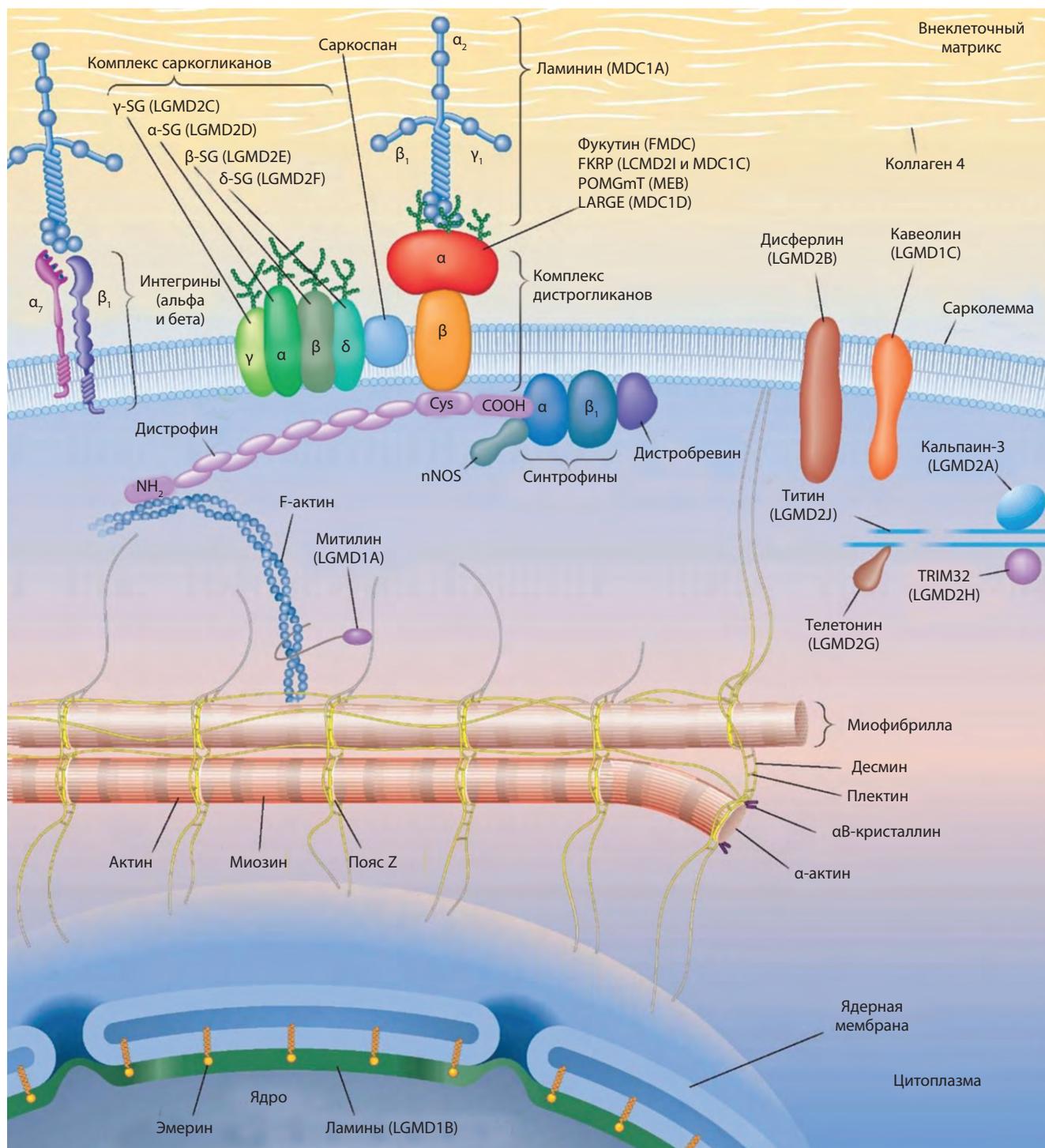


Рис. 1. Современная концепция молекулярной организации дистрофин-гликопротеинового комплекса. В скобках указана форма КПМД

Некоторые работы демонстрируют наличие функциональных взаимосвязей между протеолитическим белком кальпаином-3 и другими внутриклеточными белками. Так, показано, что кальпаин-3 связан с трансмембранным белком дисферлином, обеспечивающим стабильность и целостность мембраны-сарколеммы [30], и участвует в репарации плазматической мембраны [31]. Кроме того, имеется множество доказательств связи

кальпаина-3 с белком титином – гигантским белком цитоскелета, являющимся важным функциональным компонентом саркомера и обеспечивающим нормальный процесс миофибриллгенеза (рис. 1). Есть предположение, что кальпаин-3 входит в структуру так называемого титин-макромолекулярного комплекса (ТМК) и регулирует деятельность составляющих этого комплекса и титина в частности [32–34].

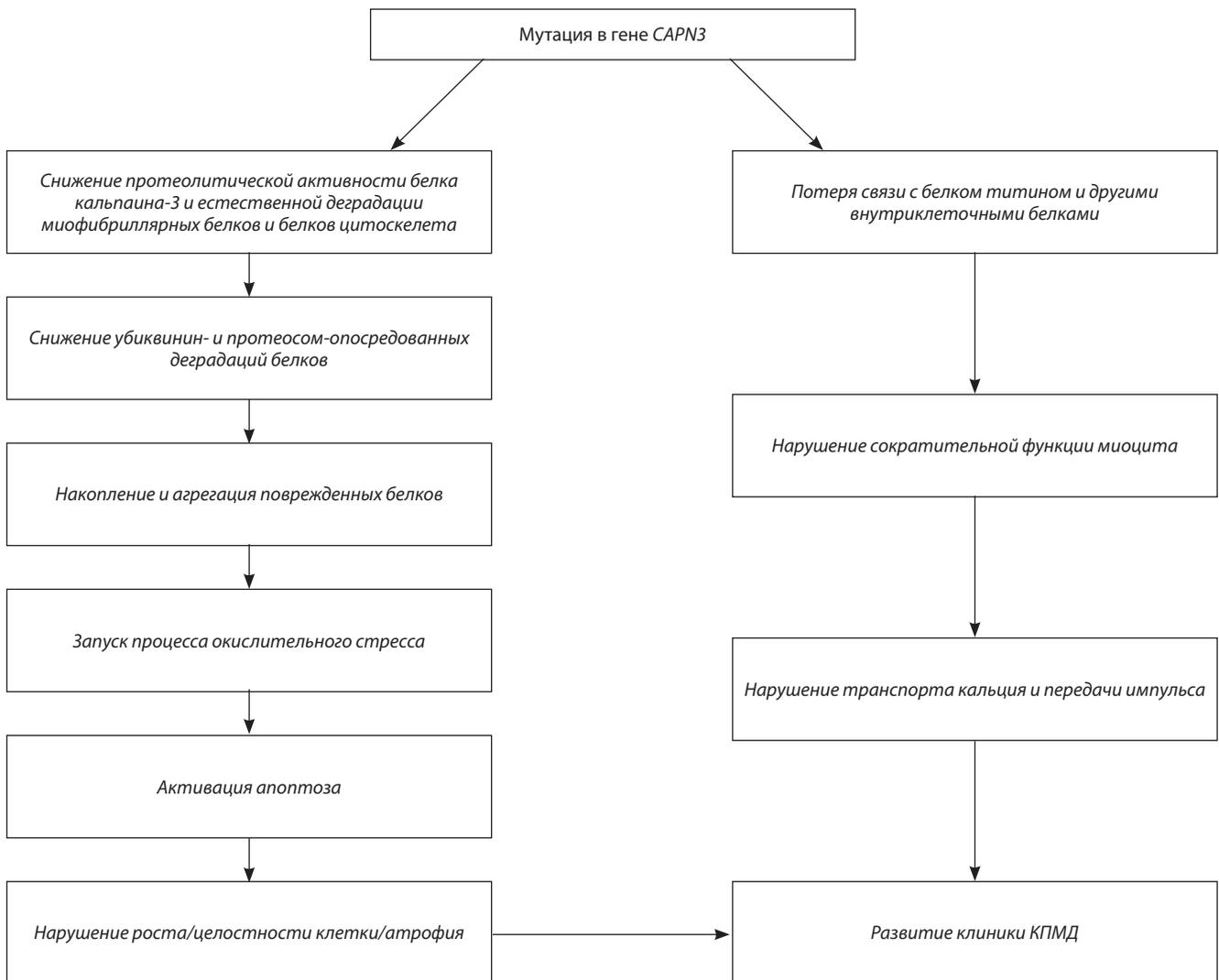


Рис. 2. Схематическое представление о возможном патогенетическом механизме развития КПМД2А (Kramerova et al., 2007; с изменениями)

Поскольку нет четкого представления о всех функциях белка кальпаина-3, точные патогенетические механизмы развития КПМД2А до сих пор неизвестны. Раскрытие тонких взаимосвязей между членами ТМК будет иметь основное значение в уточнении патофизиологических механизмов развития данной мышечной дистрофии. Тем не менее исследования последних лет немного пролили свет на патогенез кальпаинопатий. Показаны ключевая роль активации окислительного стресса (рост токсичных реактивных форм кислорода) и вторичное нарушение убиквитинопосредованной деградации белка [26, 35], продемонстрированы сбои в системе NF-κB сигнального пути [36]. Кроме того, американские исследователи во главе с I. Kramerova выявили участие белка кальпаина-3 и в транспорте кальция. Авторы обнаружили существование белкового комплекса, образованного гликолитическим ферментом альдолазой, кальпаином-3 и высвобождающим кальций рианодинным рецептором (RyR-каналом), и предположили, что кальпаин-3 крайне необходим

для поддержания целостности этого комплекса в скелетных мышцах [37]. Все вышесказанное можно схематически суммировать и предположить возможный сценарий патогенеза КПМД2А (рис. 2).

Клинические проявления

Кальпаинопатия (КПМД2А) характеризуется симметричной прогрессирующей слабостью проксимальных групп мышц – плечевого и тазового поясов. Возраст манифестации варьирует в широком диапазоне от 2 до 40 лет, при этом раннее физическое развитие соответствует норме. Характерны значительная клиническая вариабельность, внутри- и межсемейная фенотипическая изменчивость [20]. На основании тяжести и особенностей развития клинических проявлений выделены 3 основных фенотипа кальпаинопатии:

- «тазобедренная» форма КПМД2А (фенотип Лейдена–Мебиуса): характерны манифестация в широком возрастном диапазоне, первичное вовлечение мышц тазового пояса, быстрое прогрессирование;

- «лопаточно-плечевая» форма КПМД2А (фенотип Эрба): отличается более поздней манифестацией с редким началом в раннем возрасте, первичным вовлечением мышц плечевого пояса с дальнейшим распространением на мышцы таза, меньшей скоростью прогрессирования;

- бессимптомная форма КПМД2А: проявляется гиперКФКемией без клинических признаков мышечного заболевания, представляет собой пресимптомную стадию кальпаинопатии, которая в некоторых случаях может быть достаточно длительной [38, 39].

Первыми клиническими проявлениями кальпаинопатии, как и других прогрессирующих КПМД, могут быть склонность ходить на мысочках вследствие контрактуры ахиллова сухожилия, утиная походка, трудности при беге и подъеме по лестнице, а также некоторые неудобства в профессиональной и бытовой деятельности (повышенная утомляемость при длительной статической нагрузке, расчесывании, укладке волос феном, развешивании штор и т.п.). На ранних стадиях заболевания при осмотре можно выявить легкий гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, отставание лопаток от грудной клетки («крыловидные лопатки»), диффузную мышечную гипотонию, а также симметричный проксимальный тетрапарез разной степени выраженности. При этом следует отметить, что для кальпаинопатии характерно преимущественное вовлечение двуглавых мышц плеча, больших ягодичных мышц, приводящих мышц бедра, а также задних групп мышц нижних конечностей. Мускулатура лица и шеи, как правило, интактна. Макроглоссия не встречается [8, 11, 14].

Псевдогипертрофии икроножных мышц, по данным литературы, наблюдаются редко и не характерны для КПМД2А, напротив, часто выявляются значительные атрофии мышц конечностей. Контрактуры суставов (голеностопных, коленных, тазобедренных, локтевых и межфаланговых) развиваются, как правило, на поздних стадиях заболевания. В отличие от зарубежных коллег отечественные исследователи, изучив клинико-генетические особенности КПМД2А у 26 россиян, подчеркивают наличие некоторых отличительных черт: достаточно частое выявление псевдогипертрофии икроножных мышц (в 33 % случаев) и раннее развитие контрактур голеностопных суставов (у 67 % пациентов) [23]. Последнее также было отмечено и английскими учеными [40].

На поздней стадии заболевания наблюдаются неспособность самостоятельно подниматься по лестнице, встать со стула и с пола, значительно ограничивается самообслуживание. Потеря способности самостоятельно передвигаться происходит приблизительно через 20–30 лет после появления первых клинических симптомов. Постепенно присоединяются признаки дыхательной недостаточности — одышка при минимальной нагрузке, в покое и при разговоре,

чувство нехватки воздуха, ночные апноэ, снижение жизненной емкости легких, гиперкапния и т.п. Кардиомиопатия крайне редка, что скорее всего связано с тем, что кальпаин-3 не экспрессируется в сердечной мышце. Тем не менее, Е.Л. Дадали и соавт. в 15 % случаев (у 4 пациентов из 26 с катамнезом заболевания более 5 лет) все же регистрировали минимальные явления кардиомиопатии, такие как нарушения метаболических процессов в миокарде, аритмии, тахикардия, блокада правой ножки пучка Гиса и т.п. [23]. Интеллектуальные нарушения не обнаруживаются даже на поздних сроках заболевания [12, 20, 41].

Отдельно следует подчеркнуть, что при кальпаинопатии клинических признаков вовлеченности органов с гладкой мускулатурой (матка, мочевого пузыря, кишечник и др.) не отмечается, поэтому беременность у пациенток с КПМД протекает, как правило, без осложнений.

Таким образом, существует перечень симптомов, позволяющих заподозрить кальпаинопатию при наличии клиники прогрессирующей КПМД:

- наличие проксимального вялого тетрапареза с преимущественным вовлечением мышц задних отделов нижних конечностей, приводящих мышц бедра и двуглавых мышц плеча;

- отсутствие вовлечения мышц лица, языка и шеи;

- отсутствие признаков кардиомиопатии и интеллектуальных нарушений;

- начало в любом возрасте после периода нормального физического развития;

- значительное повышение концентрации сывороточной КФК;

- наличие данных, подтверждающих аутосомно-рецессивный тип наследования.

Диагностика

Лабораторные методы исследования. При КПМД2А в сыворотке крови концентрация КФК всегда значительно превышает нормальные значения (в 5–80 раз), что наблюдается с раннего детства, еще в пресимптомной стадии заболевания. На поздних стадиях параллельно прогрессированию болезни концентрация сывороточной КФК может снижаться [12, 20]. Активность других «мышечных» ферментов (аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) также может быть повышена, однако не столь значительно.

Электромиография. Исследование игольчатым электродом проксимальных, наиболее вовлеченных мышц конечностей демонстрирует неспецифический, так называемый миопатический паттерн: регистрируются «мелкие», со сниженными средними величинами длительности и амплитуды полифазные потенциалы двигательных единиц. Спонтанная активность (потенциалы фибрилляции и положительные острые волны)

и миотонические разряды в покое не выявляются. Тем не менее нормальные ЭМГ-параметры нередки, особенно в досимптомной и начальной стадиях заболевания [12, 42].

Визуализационные методы исследования мышц — компьютерная томография/магнитно-резонансная томография (МРТ). Не всегда при клиническом обследовании можно выявить преобладание слабости в той или иной группе мышц, особенно в развернутой стадии заболевания. В связи с этим визуализационные методы исследования мышц конечностей являются важнейшим элементом в дифференциальной диагностике наследственных прогрессирующих КПМД (кальпаинопатий, саркогликанопатий и дисферлинопатий) и неocenимы для врача-клинициста. МРТ всего тела позволяет оценить распространенность, симметричность и выраженность мышечной патологии (в частности, степень замещения мышц жировой тканью), а также определить избирательное вовлечение тех или иных групп мышц туловища и конечностей, что в конечном итоге облегчает поиск мутантного гена в ходе дальнейшего генетического обследования [43–45].

Биопсия мышц. Гистологическое исследование мышечного биоптата больных с кальпаинопатией обнаруживает у большинства пациентов типичные черты активного неспецифического дистрофического процесса: фиброз, большое число регенерирующих и гипертрофированных, а также некротизированных мышечных волокон. Об этом свидетельствуют исследования, проведенные в Японии, Италии и Чехии, на достаточно больших когортах больных (от 14 до 150 человек) [46–48]. В то же время авторы данных работ свидетельствуют о наличии достаточно специфических для кальпаинопатии гистопатологических явлений. Так, японские ученые отдельно подчеркивают характерное для кальпаинопатии преобладание разволокненных мышечных волокон и крайне редкое выявление «непрозрачных» и «сжатых». Подобные особенности были подтверждены также индийскими и итальянскими исследователями [2, 9]. Чешские специалисты утверждают, что отметили у пациентов гипертрофию мышечных волокон 1-го типа с одновременной атрофией волокон 2-го типа, что возможно обусловлено вторичным нейрогенным влиянием. Итальянские исследователи обратили внимание на наличие накоплений гликогена под сарколеммой. Ряд авторов отметили меньшую степень регенерации мышечной ткани в отличие от других КПМД [2, 49, 50].

Интересные данные были получены М. Zatz и соавт. [12]. Ученые провели исследование биоптатов мышц у пациентов с генетически доказанной КПМД2А, являющихся членами большой единокровной семьи, с различными фенотипическими проявлениями заболевания — от бессимптомной до тяжелого тетрапареза. Была отмечена следующая особенность:

у лиц с клинически яркой мышечной патологией обнаруживались при биопсии типичные черты дистрофического процесса, при этом у лиц в доклинической стадии регистрировалась нормальная картина мышечного биоптата в целом с наличием изолированной центральной зоны некроза в 1 пучке. Авторы пришли к выводу, что в начале заболевания наличие зон изолированного некроза — признак, типичный для КПМД2А и отличающий ее от других КПМД [12].

Иммуногистохимический анализ мышечного биоптата — более информативный. С помощью иммуноблоттинга можно выявить отсутствие или уменьшение количества белка кальпаина-3 [51, 52]. Около 80 % лиц с мутацией в гене *CAPN3* имеют различную степень дефицита этого белка: при этом около 58 % пациентов имеют его полное отсутствие, 22 % — уменьшение его количества. Однако в 20 % случаев у пациентов с КПМД2А при иммуноблот-анализе выявляется нормальное содержание белка кальпаина-3, а развитие заболевания связано с нарушением его функции [38]. Как показали клинико-патоморфологические исследования, прямых корреляций между выраженностью фенотипических проявлений заболевания и количеством белка кальпаина-3, обнаруженного при иммуноблот-анализе, нет [12, 31].

Следует отметить, что незначительное снижение количества белка кальпаина-3 возможно при неправильной обработке и подготовке к исследованию мышечного биоптата, особенно при его размораживании и воздействии влаги, что способствует быстрому аутолизу и деградации исследуемого белка [47]. Более того, частичное снижение уровня белка кальпаина-3 возможно и при других мышечных дистрофиях, в частности при дисферлинопатии и титинопатии, о чем свидетельствуют результаты зарубежных исследований [31, 33].

Таким образом, данные иммуноблот-анализа при кальпаинопатии должны интерпретироваться с осторожностью, с учетом и того факта, что данный метод не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, и возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Вероятность того, что пациент страдает кальпаинопатией (КПМД2А) очень высока (до 84 %) лишь в том случае, если при иммуноблот-исследовании биоптата мышцы выявляется полное отсутствие белка кальпаина-3 [38].

Генетические методы исследования. Генетический анализ с выявлением мутации в гене *CAPN3* — единственный метод, позволяющий достоверно поставить диагноз. Отечественные ученые-генетики, сотрудники Медико-генетического научного центра РАМН [10, 54], опираясь на результаты собственных исследований, в ходе которых уточнялась распространенность тех или иных форм КПМД в российской популяции и частота мутаций в соответствующих генах, разработали диагностический алгоритм, предназначенный

для сокращения сроков постановки правильного диагноза. Согласно результатам данной работы наиболее часто встречающейся КПМД с аутосомно-рецессивным типом наследования у россиян является кальпаинопатия (до 50 %), 2-я по частоте – фукутинопатия (до 10 %). В связи с этим авторы предложили во всех случаях КПМД генетическую диагностику начинать с поиска 2 «мажорных» мутаций в гене *CAPN3* – с. 550delA и с. 598-612del15 (см. рис. 2).

Дифференциальный диагноз

В том случае, когда ядро клинической картины образует прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, необходимо в первую очередь исключить курабельные состояния, требующие безотлагательных терапевтических мероприятий: воспалительные, токсические и дисметаболические миопатии и рабдомиолиз, периодический гипо-/гиперкалиемический паралич, проксимальную моторную диабетическую невропатию, генерализованную форму миастении и миастенические синдромы, острые воспалительные полиневропатии и др.

Проведение электромиографии, как стимуляционной, так и игольчатой, позволяет исключить нейрональный и невралный уровни поражения, заподозрить первично-мышечную заинтересованность, а последующее комплексное лабораторное обследование дает возможность уточнить генез выявленной патологии.

В том случае, когда наследственная прогрессирующая КПМД не вызывает сомнения, дифференциальная диагностика проводится прежде всего для исключения других форм наследственных первично-мышечных заболеваний.

Клинически такие формы аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД, как саркогликанопатии, дисферлинопатии, телетонинопатии, титинопатии и т. д., зачастую отличить от кальпаинопатии не представляется возможным (табл. 2). Тем не менее для кальпаинопатии характерны определенные особенности, о чем было сказано выше [1, 12, 55].

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) имеет некоторые сходные клинико-лабораторные признаки с одной из фенотипических форм кальпаинопатии (фенотип Эрба). В то же время слабость мышц лица и асимметричное вовлечение мышц плечевого пояса, аутосомно-доминантный тип наследования, что отмечается при ЛЛПМД, нетипичны для кальпаинопатии [56].

Мышечная дистрофия Беккера (дистрофинопатия) должна быть исключена у всех пациентов мужского пола при наличии следующих признаков:

- начало заболевания в подростковом возрасте и старше;
- первичное вовлечение мышц тазового пояса;
- высокая концентрация сывороточной КФК;

– предполагаемый X-сцепленный рецессивный тип наследования;

– вовлечение сердечной мышцы (как правило, при эхокардиографии диагностируется дилатационная кардиомиопатия) [57].

Митохондриальные миопатии также могут манифестировать в широком возрастном диапазоне, проявляются они слабостью проксимальных мышц и непереносимостью физических нагрузок. Кроме того, в большинстве случаев прослеживается аутосомно-рецессивный тип наследования. В то же время очень часто при митохондриальной миопатии наблюдается вовлечение глазодвигательных мышц с развитием наружной офтальмоплегии, мускулатуры лица и шеи, отмечается сочетание с другими неврологическими нарушениями (головные боли, инсультоподобные эпизоды, эписиндром и др.), а также с кардиальной и эндокринной патологией. В большинстве случаев уровень сывороточной КФК находится в пределах нормы, а при гистологическом исследовании мышечного биоптата выявляется патогномичный феномен – «равные красные волокна» (окраска по Гомори) [58].

Болезнь Помпе (гликогеноз 2-го типа) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит избыточное накопление гликогена в тканях вследствие мутации гена *GAA* и дисфункции фермента кислой α -глюкозидазы. Заболевание может дебютировать в любом возрасте – от первых лет жизни (инфантильная форма) до зрелого возраста (поздняя форма). При манифестации в позднем возрасте (от 20 до 60 лет) отмечаются медленно прогрессирующее поражение проксимальных мышц, отсутствие выраженной кардиальной патологии, увеличение уровня КФК в крови и первично-мышечный уровень поражения при ЭМГ-исследовании. Диагноз подтверждается измерением активности кислой α -1,4-глюкозидазы в крови. Дифференциальная диагностика любой прогрессирующей КПМД с этим заболеванием должна проводиться в обязательном порядке: фенотипов болезни Помпе чрезвычайно много и клинически заподозрить данную форму КПМД бывает крайне затруднительно, при этом диагноз болезни Помпе дает пациенту реальный шанс на улучшение на фоне проведения энзимозаместительной терапии [59].

Терапевтические возможности

Основная цель терапии при любой форме прогрессирующих наследственных мышечных дистрофий, в том числе и при КПМД2А, заключается в улучшении качества жизни пациента и продлении ее активной фазы.

Медикаментозные возможности весьма ограничены. Назначается длительный прием метаболических препаратов (нобен, коэнзим Q, L-карнитин, витамины), эффективность которых все же в ходе клинических исследований не была еще доказана. Основными

Таблица 2. Клинические характеристики некоторых аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД (Zatz, 2003; с добавлениями)

КПМД Аббревиатура Ген/локус Белок	Возраст манифестации: от и до (в среднем)	Клинические проявления		Другие признаки		Прогрес- сирование
		Начальные симптомы	Развернутая симпто- матика	Икронож- ные мышцы	Контрак- туры/ сколиоз	
Сакрогликанопатии: LGMD2C SGCG/13q12 LGMD2D SGCA/17q12-21.33 LGMD2E SGCB LGMD2F SGCD/5q33	3–15 лет (8,5 года)	Непереносимость физи- ческих нагрузок, крампи, гиперлордоз	Клиника и течение заболевания анало- гичны миодистрофии Дюшенна: прогрессирующая проксимальная сла- бость, трудности при ходьбе и беге; миопатические приемы при вставании; кардиомио- патия, нейросенсорная тугоухость	Псевдоги- пертрофия	+	Быстрое
Кальпаинопатия LGMD2A CAPN3/15q15.1-21 кальпаин-3	Широкий диапазон – 2–40 (15) лет	Ходьба на носках; крыло- видные лопатки; гипер- лордоз	Проксимальная мышечная слабость с пре- обладанием в задней группе мышц бедер и в бицепсе; трудности при беге и ходьбе	Атрофия	Ранние	Медленное
Дисферлинопатия LGMD2B DYSF/2p13,3-13.1 дисферлин	17–23 года	Раннее вовлечение в про- цесс икроножных мышц, что проявляется затрудне- ниями ходьбы на пятках; трудности при ходьбе и беге	Два фенотипа: конеч- ностно-поясная форма (редко) и дистальная ми- опатия Миоши (часто, классический вариант)	Редко тран- зиторная псевдоги- пертрофия	Редко	Медленное
Телетонинопатия LGMD2G TCAP/17q11-q12 Телетонин Описана только в бра- зилской популяции	9–15 лет (12,5 года)	Трудности при ходьбе и беге; степпаж при ходьбе, спотыкания	Широкий клинический полиморфизм. Слабость в стопах распространя- ется на проксимальные отделы ног; на поздних стадиях присоединяется слабость мышц плече- вого пояса			Медленное
LGMD2H TRIM32/9q31-34.1 E3-убиквитин-лигаза Самая редкая форма КПМД с аутосомно- рецессивным типом наследования. Един- ственное описание семьи в высокоин- бридной популяции хаттеритов (Южная Дакота, США)	1–9 лет	Походка вразвалочку, труд- ности при подъеме по лестнице, вставании с корточек	Проксимальная мышечная слабость, слабость мышц лица и шеи; клиническое сходство с лице-ло- паточно-плечевой миодистрофией	Атрофия	Нет данных	Медленное
Фукутинопатия LGMD2I FKRP/9q31.2 Фукутинсвязанный белок	Широкий диапазон: 1,5–27 лет (11,5 года)	Трудности при ходьбе и беге	Значительный клини- ческий полиморфизм. Проксимальная мышечная слабость с преобладанием в плечевом поясе	Псевдоги- пертрофия	Редко, на поздних стадиях	Умеренное
Титинопатия LGMD2J TTN Титин Описана только в фин- ской популяции	5–25 лет		Проксимальная мышечная слабость; кар- диомиопатия (редко), лицевая мускулатура не вовлекается			Медленное
LGMD2K POMT1/9q34.1 О-маннозил-трансфе- раза-1 Описана в турецких и итальянских семьях	1–6 лет	Повышенная утомля- емость, трудности при подъеме по лестнице, при ходьбе и беге; задержка психического развития	Диффузная мышечная слабость с преоблада- нием в проксимальных отделах. Особенностью является наличие лице- вых дисморфий; когни- тивные нарушения	Псевдоги- пертрофии мышц бедер и голени	Часто встре- чаются, диффузно распро- странены	

Продолжение таблицы 2

КПМД Аббревиатура Ген/локус Белок	Возраст манифестации: от и до (в среднем)	Клинические проявления		Другие признаки		Прогрессирование
		Начальные симптомы	Развернутая симптоматика	Икрожные мышцы	Контрактуры/ сколиоз	
LGMD2L ANO5/11p12-p13 Аноктамин	Широкий диапазон: 11–50 лет	Трудности при ходьбе и беге; ходьба на носках	Два фенотипа: проксимальная слабость в ногах или слабость в стопах. Особенности: наличие атрофии четырехглавых мышц бедер, мышечные боли, слабость лицевой мускулатуры	Атрофии четырехглавых мышц бедер, икр, двуглавых мышц плечей	Контрактуры мелких суставов кистей, лучезапястных суставов и суставов ног	
Фукутинопатия 2 LGMD2M FKTN/9q31 белок фукутин Описаны 2 семьи	4–6 мес	Диффузная мышечная слабость, гипотония, усиление слабости на фоне и после интеркуррентных заболеваний, задержка моторного развития	Преобладание мышечной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей	Псевдогипертрофии икрожных мышц, мышц бедер и трехглавых мышц плечей	Нет данных	Быстрое
LGMD2N POMT2 О-маннозил-трансфераза-2	18 мес–5 лет	Трудности при ходьбе, беге, вставании. Крыловидные лопатки и умеренный гиперлордоз	Задержка физического и психического развития	Псевдогипертрофия икр	–	–
LGMD2O POMGNT1	12 лет	Трудности при ходьбе, вставании и беге. Выраженная степень близорукости	Диффузная мышечная слабость, преобладающая в проксимальных отделах	Псевдогипертрофия икр и мышц бедер	+	
LGMD2Q PLEC	2–3 года	Задержка моторного развития, трудности при подъеме по лестнице	Проксимальная мышечная слабость	Атрофия	Часто встречаются, распространенные	
LGMD2R DES/2q35 Описана 1 семья в Турции	15–27 лет	Трудности при ходьбе, беге, вставании. Крыловидные лопатки и умеренная слабость лицевой мускулатуры	Диффузная мышечная слабость, преобладающая в проксимальных отделах; прикованность к инвалидному креслу	Атрофия	+	Умеренное
LGMD2S TRAPPC11/4q35.1 Описана 1 семья в Сирии	В раннем детстве	Нарушение походки, крыловидные лопатки, миалгии	Преобладание слабости в плечевом поясе, нарушение зрения, легкая когнитивная дисфункция, экстрапиримидные нарушения (дистония, гиперкинез, тремор и др.)	Гипотония	Дисплазия тазобедренных суставов, сколиоз	Умеренное

поддерживающими мероприятиями являются физио- и кинезотерапия, направленные на мягкое растяжение мышц и увеличение мобильности суставов, а также использование ортопедических вспомогательных средств (трости, ходунки, иммобилизирующие ортезы, корсеты и инвалидные кресла), способные компенсировать потерю некоторых двигательных функций и продлить независимость. На поздних стадиях заболевания для коррекции ортопедических осложнений (деформация стоп, сколиоз позвоночника, контрактуры ахилловых сухожилий) может потребоваться хирургическое лечение, а в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью — использование портативных

дыхательных аппаратов с возможностью проведения неинвазивной вентиляции легких (СИПАП-терапия).

Немаловажны социальная и эмоциональная поддержка, а молодым пациентам или детям больных, у которых диагностирована КПМД2А, важна правильная профессиональная ориентировка, способная продлить срок трудоспособности и уменьшить социальную изоляцию.

Попытки лечения прогрессирующих наследственных КПМД стероидными препаратами не принесли успеха [60]. Тем не менее в настоящий момент на животных моделях проводятся исследования новых видов терапии мышечных дистрофий, в том числе и кальпа-

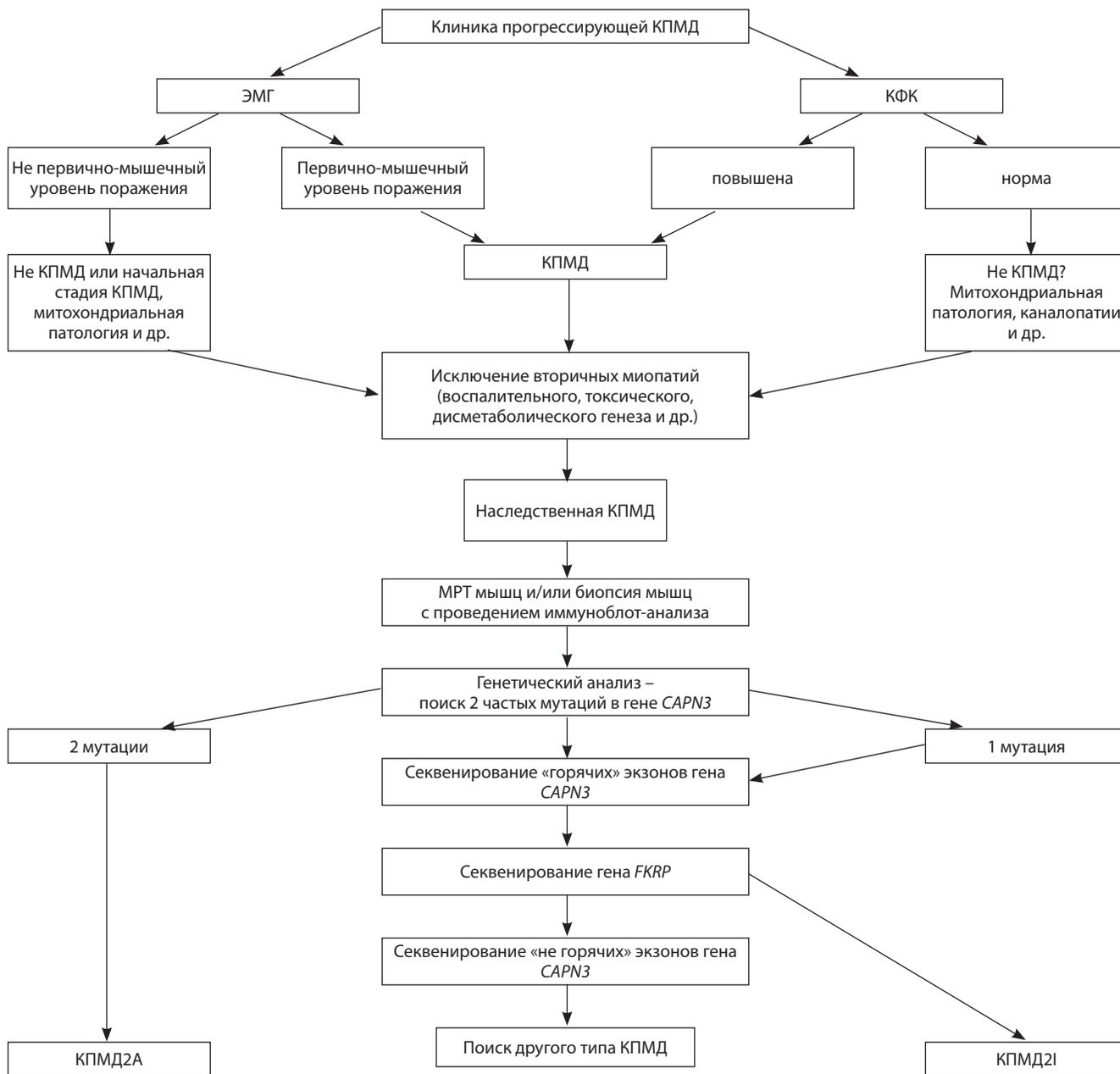


Рис. 3. Диагностический алгоритм при КПМД с аутосомно-рецессивным типом наследования (Рыжова и соавт., 2011; с изменениями)

инопатии. Французские исследователи во главе с М. Bartoli в 2006 г. опубликовали статью, в которой описали возможности использования рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов в генной терапии LGMD2A у мышей [61]. Авторы сообщили об эффективности данного вида терапии: отмечены стабильная экспрессия трансгена в мышцах животных, восстановление протеолитической активности белка, улучшение гистологических характеристик и, как итог, уменьшение выраженности мышечных атрофий с практически полным восстановлением мышечной силы у мышей.

В настоящее время пациентам с КПМД2А рекомендуется соблюдать ряд правил, позволяю-

щих снизить скорость прогрессирования заболевания:

- контроль массы тела и соблюдение пищевого рациона: крайне нежелательны как ожирение, так и кахексия;
- проведение регулярных мероприятий по профилактике контрактур суставов: физиотерапия, лечебная физкультура, ортопедические средства;
- контроль и раннее выявление признаков дыхательной недостаточности (на поздней стадии – регулярное исследование жизненной емкости легких и газов крови);
- исключение мышечного перенапряжения и тяжелых физических нагрузок;

– исключение и профилактика любых физических травм, которые могут способствовать длительной гиподинамии и дополнительной атрофии мышц от бездействия;

– не рекомендуется использование при анестезии сукцинилхолина и галогенированных анестетиков: несмотря на то, что злокачественная гипертермия при КПМД2А не описана, ее развитие исключить нельзя;

– не рекомендуется назначать препараты, оказывающие токсический эффект на миоциты (статины и др.), миорелаксанты и седативные средства с умеренным и выраженным миорелаксирующим эффектом.

Генетическое консультирование родственников

Родственники пациента, прежде всего сибсы проба, должны быть обязательно обследованы. Молекулярно-генетическое исследование должно быть рекомендовано в случае наличия типичных клинических проявлений, а также при выявлении высоких цифр сывороточной КФК. Риск наследования патологического гена сибсами проба и развития заболевания

составляет 25 %, в 50 % случаев есть шанс остаться бессимптомным носителем и в 25 % – быть здоровым.

Требуется обдуманное планирование беременности. При необходимости возможно проведение пренатальной и предимплантационной генетической диагностики.

Заключение

Кальпаинопатия – одна из форм наследственных прогрессирующих КПМД, диагностика которой в нашей стране еще далека от совершенства. Понимание того, как должен реализоваться диагностический алгоритм при КПМД, мы уверены, позволит наладить отечественную службу помощи данной категории больных. Немаловажна и организация их динамического наблюдения с мониторингом жизненно важных функций. Отдельного внимания заслуживает использование активно развивающейся в настоящее время в России трехэтапной системы реабилитации – меры, способствующей замедлить темп прогрессирования заболевания и продлить активную жизнедеятельность пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol* 2014;33(1):1–12.
- Fanin M., Nardetto L., Nascimbeni A. et al. Correlations between clinical severity, genotype and muscle pathology in limb girdle muscular dystrophy type 2A. *J Med Genet* 2007;44:609–14.
- Moore S., Shilling C., Westra S. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(10):995–1003.
- Duno M., Sveen M., Schwartz M., Vissing J. cDNA analyses of CAPN3 enhance mutation detection and reveal a low prevalence of LGMD2A patients in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):935–40.
- Van der Kooi A., Frankhuizen W., Barth P. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 2007;68:2125–8.
- Guglieri M., Magri F., D'Angelo M. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mut* 2008;29(2):258–66.
- Minami N., Nishino I., Kobayashi O. et al. Mutations of calpain 3 gene in patients with sporadic limb-girdle muscular dystrophy in Japan. *J Neurol Sci* 1999;171(1):31–7.
- Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol* 1997;42(2):222–9.
- Pathak P., Sharma M., Sarkar C. et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2A in India: a study based on semi-quantitative protein analysis, with clinical and histopathological correlation. *Neurol India* 2010;58:549–54.
- Рыжкова О.П. Клинико-молекулярно-генетический анализ изолированных пояснично-конечностных мышечных дистрофий, являющихся ферментопатиями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011. [Ryzhkova O.P. Clinical and molecular-genetic analysis of isolated limb-girdle muscular dystrophy, which fermentopathia. Aftoref. ref. dis. CMSci. 2011].
- Fardeau M., Hillaire D., Mignard C. et al. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain* 1996;119:295–308.
- Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):532–44.
- Allamand V., Broux O., Bourq N. et al. Genetic heterogeneity of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a genetic isolate (Amish) and evidence for a new locus. *Hum Mol Genet* 1995;4(3):459–63.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121:1735–47.
- Ono Y., Shimada H., Sorimachi H. et al. Functional defects of a muscle-specific calpain, p94, caused by mutations associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *J Biol Chem* 1998;273:17073–8.
- Keira Y., Noguchi S., Minami N. et al. Localization of calpain 3 in human skeletal muscle and its alteration in limb-girdle muscular dystrophy 2A muscle. *J Biochem* 2003;133:659–64.
- Канцерова Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Особенности структуры и свойств внутриклеточных кальций-активируемых протеиназ у беспозвоночных животных. Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Т. I. Экологическая физиология и биохимия водных организмов. Сборник научных статей. Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2010. С. 68–73. [Kantserova N.P., Lysenko L.A., Nemova N.N. Structure and properties of intracellular CA-activated proteases in invertebrate animals. Modern problems of physiology and biochemistry of aquatic organisms. I. Ecological physiology and biochemistry of aquatic organisms. The collection of scientific articles. Petrozavodsk: KarRC RAS, 2010; p. 68–73 (In Russ.)].
- Branca D. Calpain-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1098–104.
- Ferreira A. Calpain Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Biochemistry*. 2012, ID 728571, 12 p.
- Richard I., Roudaut C., Saenz A. et al. Calpainopathy-a survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1999;64:1524–40.
- Kramerova I., Beckmann J., Spencer M. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:128–44.

22. Todorova A., Georgieva B., Tournev I. et al. A large deletion and novel point mutations in the calpain 3 gene (CAPN3) in Bulgarian LGMD2A patients. *Neurogenetics* 2007;8:225–9.
23. Dadali E., Shagina O., Ryzhkova O. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010;110(4): 79–83.
24. Pogoda T., Krakhmaleva I., Lipatova N. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mut* 2000;15:295.
25. Ojima K., Ono Y., Hata S. et al. Possible functions of p94 in connectin-mediated signaling pathways in skeletal muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil* 2005;26(6–8):409–17.
26. Kramerova I., Kudryashova E., Venkatraman G., Spencer M. Calpain 3 participates in sarcomere remodeling by acting upstream of the ubiquitin-proteasome pathway. *Hum Mol Genet* 2005;14:2125–34.
27. Duguez S., Bartoli M., Richard I. Calpain 3: a key regulator of the sarcomere? *FEBS J* 2006;273:3427–36.
28. Baghdiguiian S., Richard I., Martin M. et al. Pathophysiology of limb girdle muscular dystrophy type 2A: hypothesis and new insights into the I κ B/NF- κ B survival pathway in skeletal muscle. *J Mol Med* 2001;79:254–61.
29. Hauerlev S., Sveen M., Duno M. et al. Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:43.
30. Bansal D., Campbell K. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscular dystrophy. *Trends Cell Biol* 2004;14:206–13.
31. Anderson L., Harrison R., Pogue R. et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Dis* 2000;10:553–9.
32. Sorimachi H., Ono Y., Suzuki K. Skeletal muscle-specific calpain, p94, and connectin/titin: their physiological functions and relationship to limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Adv Exp Med Biol* 2000;481:383–95.
33. Haravuori H., Vihola A., Straub V. et al. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology* 2001;56:869–77.
34. Ermolova N., Kudryashova E., Di Franco M. et al. Pathogenicity of some limb girdle muscular dystrophy mutations can result from reduced anchorage to myofibrils and altered stability of calpain 3. *Hum Mol Genet* 2011;20:3331–45.
35. Rajakumar D., Alexander M., Oommen A. Oxidative stress, NF- κ B and the ubiquitin proteasomal pathway in the pathology of calpainopathy. *Neurochem Res* 2013;38(10):2009–18.
36. Benayoun B., Baghdiguiian S., Lajmanovich A. et al. NF- κ B-dependent expression of the antiapoptotic factor c-FLIP is regulated by calpain 3, the protein involved in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *FASEB J* 2008;22:1521–9.
37. Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al. Novel role of calpain-3 in the triad-associated protein complex regulating calcium release in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2008;17:3271–80.
38. Fanin M., Nascimbeni A., Aurino S. et al. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. *Neurology* 2009b;72:1432–5.
39. Kyriakides T., Angelini C., Schaefer J. et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010;17:767–73.
40. Pollitt C., Anderson L., Pogue R. et al. The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromusc Disord* 2001;11:287–96.
41. Sáenz A., Leturcq F., Cobo A. et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 2005;128:732–42.
42. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. *Медицина*, 2010; с. 416. [Kasatkina L.F., Gilvanova O.V. Electromyographic research methods in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle electromyography. *Medica*; p. 416. (In Russ.)].
43. Mercuri E., Bushby K., Ricci E. et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromusc Disord* 2005;15:164–71.
44. Fischer D., Walter M., Kesper K. et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol* 2005;252:538–47.
45. Robert Carlier. МРТ мышц/МРТ всего тела в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. *Нервно-мышечные болезни* 2014;2;16–26. [Robert Carlier. MNM et IRM Musculaire/corps entier: apport au diagnostic et au suivi. *Nervno-mishechnie bolezni = Neuromuscular disease journal* 2014;2:16–24 (In Russ.)].
46. Chae J., Minami N., Jin Y. et al. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Dis* 2001; 11:547–55.
47. Fanin M., Nascimbeni A., Fulizio L. et al. Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003;163: 1929–36.
48. Hermanova M., Zapletalova E., Sedlackova J. et al. Analysis of histopathologic and molecular pathologic findings in Czech LGMD2A patients. *Muscle Nerve* 2006;33:424–32.
49. Sáenz A., Azpitarte M., Armananzas R. et al. Gene expression profiling in limb girdle muscular dystrophy 2A. *PLoS One* 2008;3:e3750.
50. Hauerlev S., Sveen M., Duno M. et al. Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:43.
51. Kolski H., Hawkins C., Zatz M. et al. Diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy 2A by immunohistochemistry techniques. *Neuropathology* 2008;28:264–8.
52. Charlton R., Henderson M., Richards J. et al. Immunohistochemical analysis of calpain 3: advantages and limitations in diagnosing LGMD2A. *Neuromusc Disord* 2009;19: 449–57.
53. Haravuori H., Vihola A., Straub V. et al. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology*. 2001;56:869–77.
54. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А. и др. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Медицинская генетика*. 2011;2:17–23. [Ryzhkova O.P., Dadaly E.L., Shagina O.A. et al. Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy. *Medicinskaya genetika = Medical genetics* 2011;2:17–23 (In Russ.)].
55. Andoni Urtizberea J. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. *Нервно-мышечные болезни* 2012;2;20–8. J. [Andoni Urtizberea J. Dysferlinopathy: the problem outside of distal myopathies. *Nervno-mishechnie bolezni = Neuromuscular disease journal* 2012;2;20–8 (In Russ.)].
56. Tawil R., Van Der Maarel S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2006;34:1–1.
57. Nowak K., Davies K. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep* 2004;5:872–6.
58. Milone M., Wong L. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab* 2013;110(1–2):35–41.
59. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):20–32. [Claude Desnuelle. Late-onset Pompe disease: diagnostic and therapeutic approach. *Nervno-mishechnie bolezni = Neuromuscular disease journal* 2012;(3):20–32 (In Russ.)].
60. Walter M., Reilich P., Thiele S. et al. Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013;14:8:26.
61. Bartoli M., Roudaut C., Martin S. et al. Safety and efficacy of AAV-mediated calpain 3 gene transfer in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Mol Ther* 2006;13:250–9.

Роль стрейч-терапии в комплексной физической реабилитации больных с наследственной невропатией Шарко–Мари–Тута

Н.А. Шнайдер, С.И. Гончарова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Университетская клиника; Россия, 660 022 Красноярск, ул. Карла Маркса, 124

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASchnaider@yandex.ru

Наследственная невропатия Шарко–Мари–Тута (болезнь Шарко–Мари–Тута БШМТ) – наиболее распространенная форма наследственных невропатий, сопровождающаяся чувствительными нарушениями, прогрессирующей мышечной слабостью с формированием инвалидизирующих контрактур конечностей. В настоящее время основной метод лечения БШМТ – программа эффективной реабилитации, которая может предотвратить развитие деформаций конечностей и тем самым улучшить качество жизни пациента. Одним из наиболее эффективных методов профилактики и лечения контрактур при БШМТ является стрейч-терапия. В данной статье представлен краткий обзор литературы в части применения стрейч-терапии в программе физической реабилитации БШМТ.

Ключевые слова: болезнь Шарко–Мари–Тута (БШМТ), нервно-мышечные заболевания, контрактуры, стрейч-терапия, физическая реабилитация, качество жизни, равновесие, шинирование, свисающая стопа, диапазон движений

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-37-41

Role of stretch therapy in comprehensive physical habilitation of patients with Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy

N.A. Shnyder, S.I. Goncharova

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, University Clinic, 660 022, 124 Karl Marx str., Krasnoyarsk, Russia

Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease, CMT) is the most common form of hereditary neuropathies, accompanied by sensory disorders, progressive muscle weakness with the formation of disabling contractures of the limbs. Currently, the main treatment program is effective CMT habilitation, which can prevent the development of limb deformities and thereby improve the life quality of the patient. Stretch therapy is one of the most effective methods of prevention and treatment of contractures in patients with CMT. This article provides a brief review of the literature regarding the use of stretching as physical therapy program of CMT habilitation.

Key words: Charcot–Marie–Tooth disease, neuromuscular disease, contracture, stretch-therapy, physical habilitation, quality of life, balance, splintage, foot drop, range of motions

Введение

Болезнь Шарко–Мари–Тута (БШМТ) – наиболее распространенная форма наследственных невропатий, сопровождающаяся чувствительными нарушениями, прогрессирующей мышечной слабостью с формированием инвалидизирующих контрактур конечностей. Развитие контрактур является общим симптомом многих нервно-мышечных заболеваний, в том числе и БШМТ [1–4]. Клинические проявления БШМТ различаются большим полиморфизмом даже в пределах одной семьи [5]. Скорость прогрессирования заболевания широко варьирует: в одних случаях состояние стабильное в течение нескольких десятилетий, в других – прогрессирование заболевания довольно быстрое. Основная цель лечения пациентов с БШМТ – замедление естественных процессов болезни и улуч-

шение качества жизни и трудоспособности пациентов [6–9]. В настоящее время основным методом лечения БШМТ является программа эффективной реабилитации, которая может предотвратить развитие деформаций конечностей и тем самым улучшить качество жизни пациента.

Цель исследования – проведение критического обзора литературы на основе поиска всех доступных русскоязычных и англоязычных исследований по изучению использования стрейч-терапии при БШМТ с конкретными задачами: 1) выявление любых методик стрейч-терапии, разработанных для лечения и реабилитации пациентов с БШМТ; 2) оценка эффективности применения стрейч-терапии как отдельного метода реабилитации при БШМТ, так и в сочетании с другими методами (ночное шинирование, силовая и аэробная тренировка и др.).

Дизайн/методология/подход

Стрейч-терапия была определена как комплекс определенных упражнений на растяжку, используемая с лечебной и/или профилактической целью, направленная на увеличение длины мышечно-связочного аппарата и диапазона движений в суставах [2, 10–12]. Методики стрейч-терапии были определены как любые методы средства физической абилитации больных БШМТ. Эффективность применения стрейч-терапии при БШМТ подтверждали изменение характеристик ходьбы, включая временной показатель, улучшение опорной функции конечностей и др., увеличение подвижности суставов, улучшение качества жизни пациентов с БШМТ.

Критерии включения/исключения

Статьи соответствовали критериям включения, если были опубликованы в рецензируемом научном журнале и написаны на русском или английском языках; являлись отдельным изданием (в виде методических рекомендаций, пособий и т. п.); участниками исследования были лица (дети, подростки или взрослые) с диагнозом БШМТ; представляли данные об участниках, страдающих БШМТ, отдельно от данных, полученных от участников с другими неврологическими заболеваниями; были в той или иной мере описаны методики стрейч-терапии и оценена ее эффективность у пациентов с БШМТ. Статьи соответствовали критериям исключения, если они были опубликованы до 2003 г. и написаны на других иностранных языках; были опубликованы в материалах (тезисах) научно-практических конференций; если данные о БШМТ и стрейч-терапии не были представлены раздельно.

Стратегия поиска

Электронный поиск в 4 англоязычных (Medline, PubMed, Clinical Key, Springer) и 1 русскоязычной (e-LIBRARY) базах данных был осуществлен для обзора статей, опубликованных на английском и русском языках в период между 1 января 2003 г. и 30 августа 2014 г. Поиск проводился с использованием ключевых слов (терминов) как в заголовках, так и в тексте статей: «стрейч-терапия» (stretch-therapy, англ.), «стрейчинг» (stretching, англ.), «болезнь Шарко–Мари–Тута» (Charcot–Marie–Tooth disease, англ.), «физическая абилитация/реабилитация» (physical hability/rehability, англ.), «контрактуры» (contractures, англ.), «нервно-мышечные заболевания» (neuromuscular disorders, англ.). Кроме того, в поиск были включены Кокрановские обзоры, посвященные физической абилитации/реабилитации и физическим тренировкам при БШМТ. Мы тщательно анализировали библиографические списки всех включенных статей.

Результаты

Поиск в вышеуказанных англоязычных и русскоязычных базах выявил 12078 названий и рефератов

(абстрактов). После удаления дубликатов, статей, опубликованных до 2003 г., любых статей, опубликованных не в формате журнала или методических рекомендаций, пособий, брошюр осталось 5603 наименования. Из них 31 источник был извлечен как полнотекстовые статьи, методические указания, пособия и т. п.

Характеристика исследований

Стрейч-терапия как компонент комплексной физической абилитации широко используется у пациентов со многими нервно-мышечными заболеваниями, в том числе и при БШМТ, и является одним из методов программы физической терапии [12–15]. Стрейч-терапия показана при любой стадии БШМТ, как у взрослых, так и у детей [15–17]. Основные цели применения стрейч-терапии при БШМТ заключаются в улучшении подвижности суставов, профилактике и/или лечении укорочения ахилловых сухожилий, камбаловидной мышцы, улучшении статического позиционирования в течение длительного периода времени [3, 6, 18, 19] и, как следствие данных изменений, улучшении равновесия пациентов с БШМТ [4, 20–22].

По данным Кокрановского обзора, выполненного С.М. White и соавт. (2004) [23], основанного на анализе данных рандомизированных контролируемых исследований в электронных базах Cochrane Neuromuscular Disease Group register (февраль 2004 г.), MEDLINE (июнь 2004 г.), EMBASE (июнь 2004 г.) и О.М. Katalinic и соавт. (2010) [24, 25], показано, что лечебная физкультура (ЛФК) и стрейч-терапия имеют положительный клинический эффект при функциональной абилитации больных с периферической невропатией и способствуют сохранению силы вторично пораженных мышц конечностей. Сходные данные опубликованы и в Кокрановском обзоре N.B. Voet и соавт. (2010) [5], основанном на анализе результатов рандомизированных и квази-контролируемых исследований в англоязычных электронных базах Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Specialized Register (июль 2009 г.), Cochrane Rehabilitation and Related Therapies Field Register (август 2008 г., июль 2009 г.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (2009 г.), EMBASE (с января 2004 г. по июль 2009 г.), и CINAHL (с января 2004 г. по июль 2009 г.). Авторами показано, что стрейч-терапия и программы аэробной ЛФК оказывают оптимизирующий эффект на состояние мышц и кардиореспираторной системы пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, предупреждают/снижают выраженность мышечных атрофий. Однако в этих исследованиях данные о применении стрейч-терапии при деформациях верхних конечностей весьма ограничены (3 исследования).

Существует множество методик стрейч-терапии, рекомендованных при БШМТ [1, 13, 19]. Среди них длительные (5–10 мин) растяжки ахилловых сухожи-

лий и икроножных мышц, проводимые несколько раз в день [13, 14], стрейч-терапия подошвенного апоневроза и ахиллова сухожилия, проводимая в сочетании с мобилизацией периферических суставов и тренировкой равновесия [16]. A.G. Skalsky [15] рекомендует раннее начало проведения стрейч-терапии при БШМТ с включением ее в программу ежедневной физической тренировки не менее 2 раз в день с 10–15-кратными повторениями в течение тренировки. Однако автор не указывает время выполнения упражнения. K.J. Rose и соавт. [22] оценили эффективность применения стрейч-терапии в сочетании с шинированием мышц голени у детей в течение 24 ч с изменением параметров стрейчинга каждые 3–7 дней в течение 4 нед. В результате авторами был получен эффект улучшения диапазона движений в голеностопном суставе в среднем на 4 градуса (95 % доверительный интервал 4–6).

Однако длительное применение пассивной стрейч-терапии путем ночного шинирования у взрослых не дало столь значимых результатов [26]. Исследование, проведенное среди 14 участников, включало в себя шинирование стоп в положении максимального тыльного сгибания в течение 7 ч ежедневно от 32 до 42 ночей. Исследование не подтвердило, что шинирование в сочетании со стрейч-терапией у взрослых влияет на угол сгибания голеностопного сустава или силу соответствующих мышц [26]. В связи с вышеизложенным авторы считают, что стрейч-терапия является прерогативой молодых лиц с БШМТ, когда симптомы заболевания еще потенциально обратимы.

По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования R.D. Chetlin и соавт. (2004) [12], выполненного в течение 12 нед с участием 20 добровольцев (мужчин и женщин), пациентов с БШМТ, тестировалась их физическая активность в университетской среде и на дому, а также качество жизни. Добровольцы обучались приемам стрейч-терапии, показанной для снижения темпов прогрессирования заболевания и профилактики осложнений, с предложением проводить ее на дому 3 раза в неделю в течение 12 нед. Оценивались качество жизни, изометрическая растяжка и антропометрические показатели. Комплаентность пациентов к выполнению тренировок на дому составила 87 % без гендерных различий, улучшение показателей изометрической растяжки отмечено в 80 % случаев и сопровождалось улучшением качества жизни обследуемых также без гендерных различий [12].

Пилотное исследование G. Maggi и соавт. (2011) [27] было посвящено влиянию ЛФК (тредмил, стрейч-терапия, дыхательные и проприоцептивные упражнения в течение 6 мес) на состояние дыхательных функций у пациентов с БШМТ и у здоровых добровольцев. Авторами показано, что использованный ими тренировочный режим был безопасным и хорошо переносился, способствовал улучшению показателей дыхательных функций, однако число пациентов с БШМТ,

включенных в исследование, было ограниченным ($n = 8$). Авторы рекомендовали регулярные и повторные курсы данного тренировочного режима (до 2 раз в год), поскольку положительные показатели проведенного лечения регрессировали в течение последующих 6 мес отдыха [27].

В систематическом обзоре, представленном O.M. Katalinic (2010) [24, 25] при оценке влияния стрейч-терапии на профилактику контрактур высказано мнение о том, что краткосрочных или долгосрочных эффектов воздействия стрейч-терапии на подвижность суставов конечностей было мало или не было вообще. Качественно проведенные исследования указывают на то, что любой возможный эффект лечения составляет не более 3 градусов. Некоторые авторы считают эффект от лечения как малый 3 градуса, т.е. клинически незначимый. Оценка исследования усредненного эффекта стрейч-терапии у взрослых с БШМТ показывала, что растяжение имеет небольшой эффект на подвижность суставов (средняя разница – 3°, $p = 0,04$). Хотя этот эффект является статистически значимым, непосредственный эффект стрейч-терапии, вероятно, из-за выраженной деформации суставов у взрослых пациентов с БШМТ, скорее всего, будет временным. В данной возрастной категории промежуточные эффекты стрейч-терапии по существу бесполезны для лечения и профилактики контрактур [12, 16, 24, 28]. Более того, применение только одной стрейч-терапии может вызвать негативные последствия, такие, как увеличение деформации голеностопного сустава и его стабильности [4, 22], тем самым привести к ухудшению течения БШМТ.

Несмотря на это, большинство отечественных и зарубежных авторов рекомендуют применение стрейч-терапии при БШМТ с целью активации сенсорных систем и укрепления мышечной силы (трехкратно в течение недели или ежедневно в течение 10–30 с повторяя в течение комплекса упражнений после горячего душа) [9], в сочетании с медикаментозным физиотерапевтическим лечением (вибрационный массаж, гидрокинезиотерапия, лекарственный электрофорез, электростимуляция) [2] и ручным массажем [29] с целью предупреждения развития мышечных контрактур, в первую очередь укорочения ахиллова сухожилия (кратковременные растяжки) [7, 19, 24, 30]. Так, D. Pareyson и соавт., утверждая, что нет убедительных доказательств целесообразности применения стрейч-терапии при БШМТ, все же рекомендуют использовать пассивное растяжение для предупреждения укорочения ахиллова сухожилия [19].

J. Issit (2006) [3] подчеркивает важность ежедневного применения стрейч-терапии и рекомендует проводить упражнения для растяжения мышц голени, голеностопного сустава, мышц бедер, мышц кисти и пальцев рук в течение от 20–30 с до 10 мин для каждой мышечной группы. Автор подчеркивает значи-

мость проведения стрейч-терапии в профилактике контрактур суставов верхних и нижних конечностей, улучшения равновесия и увеличения ежедневной активности пациентов с БШМТ [3].

Кокрановский обзор С. Sackley и соавт. [15], основанный на анализе рандомизированных и квазирандомизированных исследований клинической эффективности физической реабилитации, ортопедического и хирургического лечения пациентов со «свисающей стопой», представленных в электронных базах данных Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register (апрель 2009 г.), CINAH (с января 2003 г. до марта 2009 г.), AMED (с января 2003 г. до апреля 2009 г.), Royal College of Nursing Journal of Databases (с января 2003 г. по январь 2008 г.), и включающий 4 гетерогенных исследования, соответствующих критериям поиска из 102 найденных, показал, что раннее хирургическое лечение не оказывает статистически значимого влияния на скорость ходьбы пациентов, а использование ночных укладок голеностопных суставов не оказывает статистически значимого влияния на мышечную силу и объем движений в голеностопном суставе у 26 больных с БШМТ. В то же время стрейч-терапия в течение 24 нед статистически значимо улучшала показатели ходьбы у больных БШМТ на дистанцию 6 м по сравнению с группой контроля, но не на дистанцию 50 м. Однако при сохранении приверженности больных к соблюдению тренировочного режима и стрейч-терапии в течение 1 года улучшалась двигательная активность в целом, а показатели ходьбы на 50-метровую дистанцию были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, что сопровождалось увеличением произвольного изометрического сокращения пораженных мышц и их динамического растяжения [15].

Заключение

Анализ проведенного нами научного обзора свидетельствует о недостаточно изученной роли стрейч-

терапии в комплексной реабилитации пациентов с БШМТ. До настоящего времени не проводилось качественных исследований о роли стрейч-терапии на патоморфологию мышц у пациентов с БШМТ. Также нет исследований о влиянии триады мероприятий «силовая тренировка, стрейч-терапия, «эробные нагрузки» при БШМТ. Что касается отечественных исследователей, до настоящего времени тема реабилитации (наилучшее приспособление к имеющемуся дефициту при наследственном заболевании) при БШМТ настолько мало изучена, что единичные публикации, найденные нами, мало проливают свет на данную проблему.

В отношении методик применения стрейч-терапии при БШМТ среди авторов нет единой программы с указанием времени, частоты, кратности применения упражнений на растяжение. Также нет четко сформулированных показаний и противопоказаний к проведению стрейч-терапии при нервно-мышечных заболеваниях, включая БШМТ.

Выводы

На сегодняшний день при отсутствии эффективного медикаментозного лечения БШМТ основными методами, направленными на замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов, являются программы эффективной физической реабилитации. Методики стрейч-терапии достаточно просты и эффективны в программе комплексной реабилитации больных БШМТ, особенно детей и подростков. Данная методика не требует больших усилий (материальных, физических) как со стороны медицинского персонала, так и самого пациента, членов его семьи. Мы надеемся, что дальнейшие исследования в данной области окажут положительное влияние на развитие дифференцированных программ комплексной реабилитации для больных БШМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования. *Международный неврологический журнал* 2009;4(26):9–18. [Evtushenko S.K., Shaymurzin M.R., Evtushenko O.S. New modern technology in therapy of neuromuscular disease for slowing its progression. *Mejdunarodniy nevrologicheskiy jurnal = International neurological journal* 2009;4 (26):9–18 (In Russ.)]
2. Eichinger K. The Basics of Balance. Transcript of Webinar on July 30, 2014. P. 1–32. [Electronic recourse] Access mode: <http://www.cmtausa.org>
3. Issit J. Charcot–Marie–Tooth: A practical guide book Information. Resonant. Media Ltd., 2006. P. 73–89.
4. Vinci P. Persistence of range of motion in dorsiflexion, when the triceps surae muscles weaken, worsens stance and gait in Charcot–Marie–Tooth disease. A case report. *Eura Medicophys* 2006;42:219–31.
5. Voet N.B., van der Kooi E.L., Riphagen I.I. et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1. CD003907.
6. Skalsky A.G. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin Nam* 2012;3(3):675–87.
7. Гончарова С.И., Шнайдер Н.А. Опыт кинезиотерапии наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута. *Сибирское медицинское обозрение* 2014;3(87):91–7. [Goncharova S.I., Shnyder N.A. Experience of kineziotherapy of Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian medical review* 2014;3(87):91–7 (In Russ.)].
8. Заболевания мышц. Брошюра для людей с заболеваниями мышц и их родственников. Университетская больница Северной Норвегии, 2003. 35 с. [Muscle Disorders. Textbook for people with muscle disorders and their relatives. University Hospital of Northern Norway, 2003. 23 pp. (In Russ.)]

9. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Оценка качества жизни больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута в Красноярском крае. Бюллетень сибирской медицины 2011;10(2):57–62. [Shnayder N.A., Glushenko E.V., Kozulina E.A. Assessment of life quality in patients with Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy in the Krasnoyarsk Territory. Bulletin Sibirskoy medicine = Bulletin of Siberian medicine 2011;10 (2):57–62. (In Russ.)]
10. Eichinger K. Physical activity: perspectives of Physiotherapy. CMT Report. 2012. P. 9.
11. Bird T.D. Excerpt from Charcot–Marie–Tooth. Hereditary Neuropathy Overview. CMT Facts VI 2008;6:8–9.
12. Chetlin R.D., Gutmann L., Tarnopolsky M. Resistance training effectiveness in patients with Charcot–Marie–Tooth disease: recommendations for exercise prescription. Arch Phys Med Rehabil 2004;85(8):1217–23.
13. Grandis M., Shy M.E. Current therapy for Charcot–Marie–Tooth disease. Curr Treat Options Neurol 2005;7(1):23–31.
14. Zupan A., Grabljevec K. Rehabilitation approach to patients with muscular dystrophy: Manual. “Haim Ring” Syracuse (I), 2011. 90 p.
15. Sackley C., Disler P.B., Turner–Stokes L. et al. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;3. CD003908.
16. Schenone A.E., Monti Bragadin M.A., Pareyson D. et al. Stretching and proprioceptive exercise (TreSPE) rehabilitation program for Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 1A (CMT1A). [Electronic resource] Access mode: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/2010/10>
17. Shy M. Therapeutic Strategies for the Inherited Neuropathies. NeuroMolecular Medicine 2006;8:255–78.
18. Kedlaya D., Meier R.H. Physical medicine and rehabilitation for Charcot–Marie–Tooth disease [Electronic resource] Access mode: <http://emedicine.medscape.com/article/2012>
19. Pareyson D., Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot–Marie–Tooth disease. Lancet Neurology 2009;8:654–65.
20. Kobesova A., Kolar P., Mlckova Ji. et al. Effect of functional stabilization training on balance and motor patterns in a patient with Charcot–Marie–Tooth disease. Neuroendocrinology Letters 2012;33(1):3–10.
21. Ornstein H., Stilwell G. Charcot–Marie–Tooth and Your Feet. [Electronic resource] Access mode: <http://www.cmtausa.org/journal/2013>
22. Rose K.J., Raymond J., Refshauge K. Night serial casting increases the range of ankle dorsiflexion range in children and young people with Charcot–Marie–Tooth’s disease: a randomized study. Physiotherapy 2010;56:113–9.
23. White C.M., Pritchard J., Turner–Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2004;4. CD003904.
24. Katalinic O., Harvey L., Herbert R. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review. Phys Ther 2011;91(1):11–24.
25. Katalinic O., Harvey L., Herbert R. et al. Stretch for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database Syst Rev 2010;9. CD007455. DOI: 10.1002/14651858.CD007455.pub2.
26. Rose K.J., Burns J., Ouvrier R.A. Role of stretching in Charcot–Marie–Tooth disease. J Cardiovasc Surg 2007;43:560–1.
27. Maggi G., Monti Bragadin M., Padua L. et al. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot–Marie–Tooth neuropathy: a pilot study. Am J Phys Med Rehabil 2011;90(8):628–37.
28. Refshauge K.M., Raymond J., Nicholson G., Van den Dolder P. Night splinting does not increase ankle range of motion in people with Charcot–Marie–Tooth disease: A randomized, cross-over trial. Aust J Physiother 2006;52(3):193–9.
29. Дубровский В.И. Реабилитация детей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.fiziolive.ru/html/reabil/baby/nervously-muscular.htm/2012> [Dubrovskiy V.I. Rehabilitation of children with hereditary neuromuscular diseases [Electronic resource] Access mode: <http://www.fiziolive.ru/html/reabil/baby/nervously-muscular.htm/2012> (In Russ.)]
30. Clinical Policy Bulletin: Mechanical Stretching Devices for Contracture and Joint Stiffness 2013. № 0405. [Electronic resource] Access mode: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0405.html

Наследственная прогрессирующая поясно-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): клинический случай

Д.А. Гришина¹, Н.А. Супонева², В.В. Шведков¹, А.В. Белопасова³

¹ Научно-консультативное отделение,

² отделение нейрореабилитации и физиотерапии,

³ 3-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

Представлен клинический случай наследственной аутосомно-рецессивной прогрессирующей поясно-конечностной мышечной дистрофии типа 2А — кальпаинопатии. Рассмотрены диагностические трудности и особенности представленного клинического наблюдения. С учетом того, что в отечественной научной литературе представлены единичные публикации о клинических примерах данной мышечной патологии, настоящее наблюдение имеет особую значимость.

Ключевые слова: прогрессирующая поясно-конечностная мышечная дистрофия, кальпаинопатия, наследственная миопатия, проксимальный тетрапарез, креатининфосфокиназа, электромиография, магнитно-резонансная томография мышц

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-42-47

The hereditary progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): a clinical case

D.A. Grishina¹, N.A. Suponeva², V.V. Shvedkov¹, A.V. Belopasova³

¹Research and Consulting Department,

²Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy,

³Neurology Department Three, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Presents clinical case the hereditary progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). Shows diagnostic difficulties and feature of presents clinical observations. This case is significance, as in the domestic scientific literature presents few articles on clinical examples of this muscle pathology

Key words: progressive muscular dystrophy, calpainopathy, hereditary myopathy, proximal tetraparesis, creatine phosphate, electromyography, muscle MRI

Введение

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (ПКМД2А) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, входящее в гетерогенную группу клинически полиморфных генетических мышечных болезней с преимущественным поражением мышц тазового и плечевого поясов. ПКМД2А — самое частое состояние из обсуждаемых форм с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Заболевание характеризуется неспецифическими жалобами и симптомами с развитием медленно и неуклонно прогрессирующей слабости проксимальных мышц. Дополнительные исследования обнаруживают высокое содержание сывороточной креатининфосфокиназы (КФК) и первично-мышечный уровень поражения по данным электромиографического (ЭМГ) исследования игольчатыми электродами (иЭМГ). Несмотря на доступность методов генетического анализа, диаг-

ноз ПКМД2А часто вызывает определенные сложности и устанавливается с задержкой. В первую очередь это связано с полиморфизмом и неспецифичностью симптомов, а также недостаточной настороженностью неврологов в отношении данной патологии, особенно у лиц старшего возраста. Это приводит к задержке постановки правильного диагноза на годы.

Этиология, патогенез, клинические особенности, диагностический и дифференциально-диагностический алгоритмы ПКМД2А подробно освещены в обзоре литературы (см. с. 25). Ниже представлено наблюдение пациентки с ПКМД2А.

Клиническое наблюдение

Пациентка 3., 33 лет, обратилась в Научно-поликлиническое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН) с жалобами на слабость в руках и ногах, преимущественно в проксимальных отделах. Наблюда-

лись трудности при ходьбе, подъеме по лестнице и удержании предметов на весу, боли по ходу позвоночника, «разболтанность» тазобедренных и коленных суставов, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания. В возрасте 27–28 лет впервые отметила, что стала быстро уставать при беге, появилось ощущение «тяжести в ногах», периодически — боль в пояснице. Нарушения колебались по выраженности, но полностью не проходили; через 2 года отметила частые спотыкания при ходьбе, ноги периодически подгибались в коленях. В последние 2 года постепенно прогрессировала слабость в ногах, в основном в бедрах, не могла долго стоять, требовалась опора на руки с наклоном вперед, уставала при подъеме по лестнице. Изменилась походка, начала ходить преимущественно на носках, в связи с чем отказалась от ношения обуви на плоской подошве. В течение последнего года отметила слабость и в руках: с трудом поднимает и удерживает предметы на вытянутой руке, устаёт при расчесывании волос и сушке феном. Неоднократно обращалась к неврологам по месту жительства, наблюдалась с диагнозами: вегетососудистая дистония, остеохондроз позвоночника, сколиоз, астенический синдром. В 2012 г. обращалась к мануальному терапевту, проведенное лечение имело кратковременный субъективный положительный эффект. В 2013 г. при повторном посещении мануального терапевта он впервые обратил внимание на изменение походки и рекомендовал пациентке опять обратиться к неврологу. В марте 2014 г. находилась в больнице Москвы, где была обследована. Были получены следующие результаты:

- общий анализ крови и мочи, гормоны щитовидной железы — без патологии; анализы на ВИЧ, RW, гепатиты В и С — отрицательные;

- биохимический анализ крови: повышение печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 98 и 85 Ед/л соответственно (при норме до 35 Ед/л); остальные показатели — в пределах нормы. Содержание КФК не исследовалось;

- электрокардиография, ультразвуковая доплерография, эхоэнцефалография, электроэнцефалография, суточное мониторирование артериального давления и холтеровское мониторирование: без патологии; эхокардиография: пролапс митрального клапана до 4 мм;

- магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника: начальные проявления остеохондроза с отсутствием корешковой компрессии, признаки утолщения конечной нити конского хвоста;

- МРТ головного мозга: без особенностей.

При выписке был поставлен диагноз: хроническая вертеброгенная дорсопатия шейного и грудного отделов позвоночника. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Астено-ипохондрический синдром. В связи с очевидным проксимальным тетрапарезом было рекомендовано ЭМГ-исследование для исключения пер-



Рис. 1. Пациентка 3.: атрофия мышц плечевого пояса, крыловидные лопатки; возможность удержания рук в горизонтальном положении — клинически слабость мышц плечевого пояса до 3 баллов

вично-мышечного поражения. и ЭМГ выявила генерализованное снижение средней длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), увеличение числа полифазных потенциалов, на основании чего был предположен первично-мышечный уровень поражения. Пациентка направлена ФГБНУ НЦН для уточнения диагноза.

Общий осмотр: астенического телосложения; контрактуры ахилловых сухожилий; гиперлордоз поясничного отдела, кифосколиоз; крыловидные лопатки (рис. 1).

Неврологический статус. Высшие корковые функции соответствуют возрасту. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы — без патологии. Сила мимических мышц не изменена. Вялый проксимальный тетрапарез со снижением силы в проксимальных отделах рук до 3 баллов; в ногах — до 2–2,5 балла; в кистях и стопах сила мышц до 4–5 баллов. Отмечены относительно большая вовлеченность двуглавых мышц плечевого пояса и бедер, диффузная мышечная гипотония. Не стоит на пятках, ходит на носках. При подъеме с корточек и со стула использует приемы Говерса. Псевдогипертрофия латеральных головок четырехглавых мышц бедер и икроножных мышц; гипотрофия двуглавых мышц плечевого пояса и бедер, медиальных головок икроножных мышц (рис. 2). Сухожильные рефлексы диффузно снижены. Походка по типу «утиной». Чувствительных и координаторных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

При уточнении анамнеза жизни выявилось: пациентка родилась в срок в результате нормально протекавшей беременности, по шкале Ангар 9/9. Ранее развитие соответствовало полу и возрасту: была подвижной и активной, физкультурой занималась в общей группе. Обращало внимание «спортивное» сложение мышц ног: «крепкие» голени и бедра на фоне астенической конституции. В детстве были трудности при подборе обуви: высокие сапоги не застегивались на голени. Закончила педагогическое училище, работает воспитателем в детском саду. Из сопутствующих заболеваний — поликистоз яичников, по поводу чего перенесла повторные резекции правого яичника, удаление левого яичника в 2004 г.

Наследственный анамнез. Родители и родственники пациентки практически здоровы, жалоб на изменение



Рис. 2. Пациентка 3.: а – гиперлордоз поясничного отдела; а, б – псевдогипертрофия латеральных головок четырехглавых мышц бедер и икроножных мышц, гипотрофия двуглавых мышц плечей и бедер, медиальных головок икроножных мышц; контрактура ахилловых сухожилий – не может стоять на полной стопе с опорой на пятку

походки и слабость мышц конечностей не предъявляют; в кровном родстве не состоят. Сведений о наличии наследственных болезней в семьях отца и матери нет. Является единственным ребенком в семье, имеет дочь 12 лет от нормально протекавшей беременности и родов.

В ФГБНУ НЦН на основании клинико-анамнестических данных была заподозрена наследственная ПКМД с аутосомно-рецессивным типом наследования. Рекомендованы дополнительное обследование: анализ крови на общую фракцию сывороточной КФК, МРТ мышц конечностей, а также консультация в Медико-генетическом научном центре РАМН для уточнения типа ПКМД.

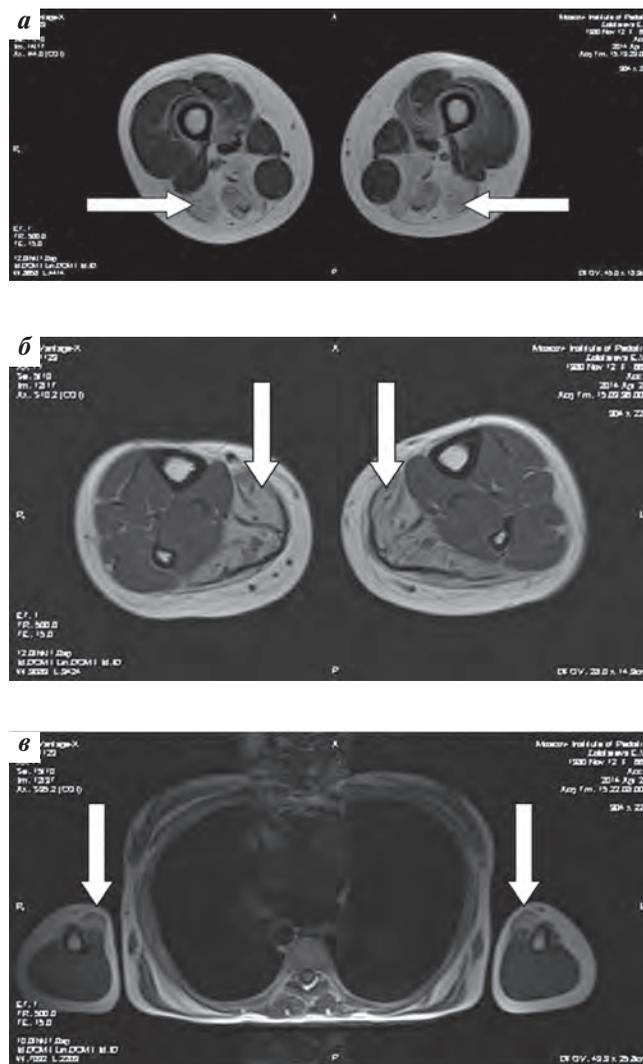


Рис. 3. МРТ мышц туловища и конечностей пациентки 3. (аксиальная проекция): а – МРТ мышц бедра. Преимущественные дегенеративные изменения двуглавых мышц бедер (4 степень по шкале Mercuri); б – МРТ мышц голени. Преимущественная дегенерация медиальных головок икроножных мышц (4 степень по шкале дегенерации Mercuri); в – МРТ параспинальных мышц и мышц плечевого пояса. Преимущественная дегенерация двуглавых мышц плеча (2 степень по шкале дегенерации Mercuri).

Таблица 1. Шкала степени дегенерации мышечной ткани, выявляемой при оценке МРТ мышц (Mercuri, 2002)

Баллы	Степень дегенерации мышечной ткани
0	Нормальная мышечная ткань
1	Начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышенного МР-сигнала
2a	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышенного МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением до 30 % объема исследуемой мышцы
2b	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышенного МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением от 30 до 60 % объема исследуемой мышцы
3	Появление размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3 областей в 1 мышце с повышением МР-сигнала
4	Последняя стадия дегенерации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканью, с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки

Таблица 2. Результаты электромиографического исследования пациентки 3., 33 лет

Параметр исследования	<i>m. deltoideus sin.</i>	<i>m. biceps brachii sin.</i>	<i>m. vastus lateralis sin.</i>	<i>m. biceps femoris sin.</i>
Число зарегистрированных ПДЕ	22	10	11	0
Средняя длительность ПДЕ, мс	7,6	4,9	11,7	—
Min – max, мс	3,0–10,6	4,2–6,9)	9,7– 14,1	—
% отклонения от возрастной нормы*	-29	-53	+6	—
Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ	271	171	1063	—
min–max, мкВ	90,8–897	51,9–379	409–2103	—
Полифазия, %	10	50	35	—
Спонтанная активность	ПФ единич. ПОВ +	ПОВ +	—	ПОВ +

Примечание. ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ПФ – потенциалы фибрилляций; ПОВ – положительные острые волны. * В норме составляет $\pm 12\%$.

В результате амбулаторного обследования выявлено повышение уровня КФК до 4232 Ед/л (при норме до 170 Ед/л).

МРТ мышц нижних и верхних конечностей (1,5 Тл) в режимах T1-SE и STIR (см. рис. 3, табл. 1): преимущественное поражение задней группы мышц бедер (*m. biceps femoris*, *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus* и *mm. adductores*) по шкале дегенерации до 4 баллов и мышц голени (*m. gastrocnemius cap. med.* и *m. soleus*) до 4 баллов, а также поражение паравerteбральных мышц спины (2 балла) и двуглавых мышц плечевого пояса (2 балла). На основании преимущественного распределения поражения мышц предположена ПКМД, связанная с генетическим дефектом кальпаина или дисферлина.

В Медико-генетическом научном центре РАМН выполнено ДНК-исследование наиболее часто встречающихся мутаций в гене *CAPN3*. Обнаружена мутация с. 550delA в гетерозиготном состоянии. Родители пациентки от медико-генетического обследования отказались.

Пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НЦН для дообследования и проведения курса метаболической терапии в условиях стационара. Были назначены ранее не проводившиеся обследования и получены следующие результаты:

- электролиты крови: калий 4,7 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрий 138 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л);
- функция внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 3,49 л, ЖЕЛ/должная ЖЕЛ – 95 % (норма);
- консультация нейропсихолога: незначительно снижена устойчивость активного (произвольного) внимания со склонностью к истощаемости при увеличении нагрузки на умственную деятельность.

Повторно проведена иЭМГ дельтовидной мышцы слева, двуглавой мышцы плеча слева, латеральной головки четырехглавой мышцы бедра слева и двуглавой мышцы бедра слева. Выявлено генерализованное первично-мышечное поражение. Отмечено, что патологические изменения параметров ПДЕ в виде снижения средних величин их длительности и амплитуд максимально изменены

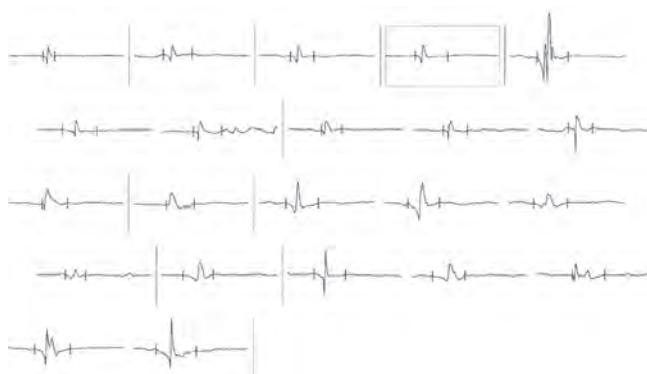


Рис. 4. Потенциалы двигательных единиц левой дельтовидной мышцы пациентки 3., 33 лет (параметры ПДЕ – см. табл. 2)

в двуглавой мышце плеча и двуглавой мышце бедра. Во всех исследованных мышцах была зарегистрирована спонтанная активность, преимущественно положительные острые волны умеренной выраженности (табл. 2, рис. 4).

Проводилось лечение: цитофлавин и L-карнитин внутривенно (в/в) капельно, комбилипен внутривышечно, внутрь грандаксин. Проведен курс массажа и постизометрической релаксации, лечебная физкультура (ЛФК). На фоне проведенной метаболической терапии отмечено снижение уровня общей КФК в 4 раза (до 915 Ед/л), АЛТ и АСТ – в 2 раза (до 55 и 57 Ед/л соответственно).

Выписана с диагнозом: наследственная прогрессирующая ПКМД 2А типа (кальпаинопатия). Рекомендован постоянный прием энергокорректоров (L-карнитин, коэнзим, нобен), повторные курсы в/в терапии L-карнитином; ежедневные занятия ЛФК, повторные курсы постизометрической релаксации; наблюдение невролога и ортопеда по месту жительства, индивидуальный подбор ортопедических средств (в частности, фиксаторов колена). Обсуждалось дальнейшее генетическое обследование – секвенирование «горячих» экзонов генов *CAPN3* и *FKRP*, а также секвенирование «не горячих» экзонов гена *CAPN3* для уточнения генетического дефекта, от которого пациентка на момент выписки отказалась.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай ПКМД2А представляет достаточно частый пример задержки установления правильного диагноза почти на 5 лет, что в первую очередь связано с формированием ведущих жалоб и симптомов в зрелом возрасте и отсутствием настороженности врачей относительно возможности манифестации наследственной мышечной патологии у взрослого индивидуума.

В рассмотренном случае следует обратить внимание на изменение объема икроножных мышц и мышц бедер в юношеском возрасте пациентки, которое являлось компенсаторным, а также появление контрактур ахилловых сухожилий на начальном этапе заболевания. Наличие ранних псевдогипертрофий мышц нижних конечностей и контрактур ахилловых сухожилий описано в российской популяции [2]. В остальном, клинико-лабораторные проявления у нашей больной полностью соответствуют таковым при ПКМД2А: развитие заболевания после периода нормального физического развития, преимущественное поражение мышц задних отделов нижних конечностей и двуглавых мышц плечевого пояса; отсутствие вовлечения мышц лица, языка и шеи, признаков кардиомиопатии и интеллектуальных нарушений; значительное повышение концентрации сывороточной КФК и аутосомно-рецессивный тип наследования [3, 4].

Несмотря на неспецифические жалобы в период манифестации болезни при неоднократном обращении к неврологу не было уделено достаточного внимания факту неуклонного прогрессирования слабости скелетных мышц, во время первичного стационарного обследования не проведено исследование крови на КФК, а также иЭМГ пораженных мышц. Существенную помощь в определении типа наследственной ПКМД оказали результаты МРТ мышц конечностей. Преимущественная вовлеченность мышц задней группы бедра и сгибателей предплечий позволили сузить рамки поиска и выявить генетический дефект синтеза калпаина [5].

Согласно данным отечественных специалистов при выявлении мутации в гене *CAPN3* в гетерозиготном состоянии требуется дальнейшее генетическое исследование, в частности последовательное проведение секвенирования «горячих» экзонов гена *CAPN3*, секвенирование гена *FKRP*, а также секвенирование «не горячих» экзонов гена *CAPN3* [6]. Однако с учетом высокой стоимости данного обследования, типичных для ПКМД2А клинико-лабораторных и МРТ-изменений, а также мнения самой пациентки было решено воздержаться от дальнейшего генетического исследования. Биопсии мышц с последующим иммуноблот-анализом также было решено не проводить, так как этот метод диагностики согласно дан-

ной литературы не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, является инвазивным и, главное, может дать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты, при этом основным в постановке диагноза остается генетический анализ [7].

Следует подчеркнуть значимость таких простых и обязательных элементарных исследований при наличии жалоб на слабость мышц конечностей, как определение уровня КФК и иЭМГ. При повторной ЭМГ мышц, проведенной в ФГБНУ НЦН, были проанализированы параметры ПДЕ нескольких мышц: дельтовидной, четырехглавой бедра и наиболее вовлеченных согласно клиническому осмотру двуглавых мышц плечевого пояса и бедер. При этом, также как и при МРТ мышц конечностей, была выявлена преимущественная вовлеченность последних. Информативность иЭМГ-исследования, включающего анализ параметров ПДЕ в проксимальных и дистальных мышцах конечностей и позволяющего выявить преимущественный характер распределения патологических изменений, значительно возрастает, благодаря чему алгоритм дальнейшего обследования строится в направлении исключения наследственного заболевания мышц.

Дифференциальный диагноз проводился для разграничения в первую очередь вторичных миопатий (воспалительных, дизметаболических и др.), каналопатий, а также других наследственных мышечных дистрофий (болезни Помпе, дисферлинопатии и др.). Однако с учетом развития заболевания, семейного анамнеза, типичных клинико-лабораторных данных (прежде всего генетического исследования) и результатов инструментальных методов (в первую очередь МРТ мышц конечностей и иЭМГ) вторичный характер мышечной патологии был исключен, а диагноз ПКМД 2А типа у нашей пациентки не вызывал сомнений.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение дополняет опубликованный выше обзор литературы и преследует основную цель – повысить настороженность практикующих неврологов в отношении наследственных прогрессирующих ПКМД с манифестацией в позднем возрасте. Своевременное адекватное обследование позволяет сократить сроки постановки правильного диагноза и способствует раннему принятию мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания, развития осложнений в виде контрактур, на социальную адаптацию и обдуманную профориентацию пациентов. С учетом наследственного характера заболевания необходимо медико-генетическое консультирование всех членов семьи, в которой выявлено первично-мышечное заболевание.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromusc Disord* 2003;13(7–8):532–44.
2. Дадали Е.Л., Шагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2010;110(4):79–83. [Dadali E., Shagina O., Ryzhkova O. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle-muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry them with Korsakov* 2010;110(4):79–83 (In Russ.)].
3. Sáenz A., Leturcq F., Cobo A. et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 2005;128:732–42.
4. Groen E., Charlton R., Barresi R. et al. Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. *Brain* 2007;130(12):3237–49.
5. Mercuri E., Bushby K., Ricci E. et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromusc Disord* 2005;15:164–71.
6. 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. [Ryzhkova O.P., Dadaly E.L., Schagina O.A. et al. Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy. *Medicinskaya genetika = Med genetics* 2011;2:17–23 (In Russ.)].
7. Fanin M., Nardetto L., Nascimbeni A. et al. Correlations between clinical severity, genotype and muscle pathology in limb girdle muscular dystrophy type 2A. *J Med Genet* 2007;44:609–14.

Семейный случай сегрегации наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1В типа с множественными экзостозами у монозиготных близнецов

В.П. Федотов¹, С.А. Курбатов², С.С. Никитин³, Т.Б. Миловидова⁴, Н.М. Галеева⁴, А.В. Поляков⁴

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский пр-т, 151;

² АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394000 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

³ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

⁴ ФГБУ «Медико-генетический научный центр», Москва; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Федотов Валерий Павлович fed_val@list.ru

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (MIM 118200) относится к редкому генетическому варианту миелинопатий с аутосомно-доминантным типом наследования. Множественные экзостозы трубчатых костей являются признаками множественной экзостозной хондродисплазии, генетически гетерогенной формы системного костного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Сочетание 2 редких аутосомно-доминантных форм, поражающих костную и периферическую нервную системы у пары монозиготных близнецов и их отца в одной семье, относится к уникальным клиническим наблюдениям. Приводится описание клинического случая с установлением резкого снижения скорости распространения возбуждения (> 10 раз) с раннего детского возраста у монозиготных близнецов по всем периферическим нервам в сочетании с множественными экзостозами трубчатых костей, подтвержденными при рентгенологическом исследовании с относительно доброкачественным течением. Аналогичные проявления выявлены у отца больных. ДНК-анализ подтвердил наличие 2 отдельных мутаций в 2 разных генах, в с.389A>G/N гена MPZ и в с.678C>A/N гена EXT2, которые наследовались аутосомно-доминантным образом, независимо друг от друга у членов одной семьи.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН), НМСН 1В типа, миелинопатия, множественные остеохондромы, множественная экзостозная хондродисплазия, электронейромиография, мутации, ген MPZ, ген EXT2, аутосомно-доминантное наследование, монозиготные близнецы

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-48-52

A familial case of segregation of motor sensory neuropathy type 1B with multiple exostoses in monozygous twins

V.P. Fedotov¹, S.A. Kurbatov², S.S. Nikitin³, T.B. Milovidova⁴, N.M. Galeeva⁴, A.V. Polyakov⁴

¹Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151, Moskovsky Pr., Voronezh 394066, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Counseling and Diagnostic Center; 5a, Lenin Sq., Voronezh 394000, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

⁴Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow 115478, Russia

Hereditary motor-sensory neuropathy (MIM 118200) is a rare genetic variant of myelinopathy with autosomal-dominant type of inheritance. Multiple exostosis bones are signs of multiple exostoses chondrodysplasia, genetically heterogeneous form of systemic bone disease with an autosomal dominant mode of inheritance. The combination of two rare autosomal dominant diseases, affecting bone and peripheral nervous system in a pair of monozygotic twins and their father in one family, belongs to a unique clinical observations: since early childhood twins presented sharp reduction of the conduction velocity in all investigated motor nerves (>10 times) together with multiple exostosis bone, confirmed by x-ray with a relatively benign course. Similar manifestations were detected in the patients father. DNA analysis confirmed the presence of 2 separate mutations in 2 different genes, c.389A>G/N gene MPZ and c.678C>A/N EXT2 gene that was inherited autosomal dominant manner, independently of each members of the same family.

Key words: hereditary motor sensory neuropathy (HMSN), HMSN type 1B, myelinopathy, multiple osteochondromas, multiple exostoses, chondrodysplasia, electromyography, mutations, MPZ gene, EXT2 gene, autosomal dominant inheritance, monozygotic twins

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН) 1В типа (MIM 118200) — редкий генетический вариант миелинопатий с аутосомно-доминантным типом наследования. В Воронежской популяции

на долю НМСН 1В типа приходится только 7,8 % всех генотипированных случаев мутаций в генах миеллиновых белков (PMP22, Sx32, MPZ) при распространенности всех НМСН около 30 на 100 тыс. населения

[1–4]. Для НМСН 1В типа описано 2 клинических варианта: с дебютом в возрасте до 5 лет и резко сниженной (< 10 м/с) скоростью распространения возбуждения (СРВ) по чувствительным и двигательным волокнам всех периферических нервов по типу миелопатии, сухожильной арефлексией, сенситивной атаксией и деформацией стоп в виде «полых стоп»; поздний вариант с клинической манифестацией после 40 лет и умеренно сниженной СРВ и поражением нервных стволов по типу аксонопатии [5, 6].

Множественные экзостозы трубчатых костей характерны для множественной экзостозной хондродисплазии (ОММ 133 700), генетически гетерогенной формы системного костного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Распространенность оценивается как 1:50 000, чаще встречается у мужчин. Множественные остеохондромы (МО) проявляются развитием 2 или более костных выростов длинных трубчатых костей. Количество экзостозов может значительно изменяться в зависимости от семей, и среднее число костных аномалий достигает 15–18. В большинстве случаев костные изменения протекают бессимптомно и развиваются из хряща, особенно длинных костей конечностей, преимущественно вокруг коленного сустава. Остеохондромы увеличиваются в размере в первом десятилетии жизни, перестают расти в период полового созревания, когда пластины роста закрываются. Около 62 % пациентов с МО имеют положительный семейный анамнез [7, 8]. К настоящему времени описаны 3 локуса генов (*EXT1*, *EXT2* и *EXT3*, картированные 8q24, 11p12 и 19p соответственно). Наиболее частым вариантом является *EXT1*, мутации гена *EXT2* встречаются в 3 раза реже, чем в гене *EXT1*, для локуса *EXT3* известны лишь единичные описания [9–11]. При мутациях в гене *EXT1* в возрасте до 30 лет происходит озлокачествление отдельных экзостозов, требующих оперативного лечения [12].

Сочетание 2 редких аутосомно-доминантных форм, поражающих одновременно костную и периферическую нервную системы, в одной семье у пары монозиготных близнецов и их отца относятся к уникальным клиническим наблюдениям. Вероятность подобного события равна $3,65$ на 10^9 и в доступной литературе нами не обнаружено. Приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

В Воронежскую медико-генетическую консультацию для исключения миопатии были направлены 2 сестры (монозиготные близнецы) в возрасте 6,5 года (IV:2; IV:3) с жалобами на слабость в ногах, неустойчивую походку и костные выросты в области трубчатых костей рук и ног.

Девочки родились от 2-й беременности, 2-х родов в сроке 33 нед с массой 1650 и 1570 г, длиной тела 44

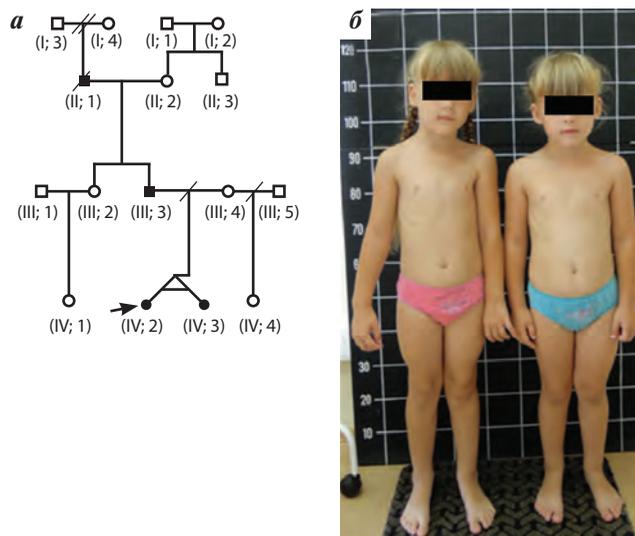


Рис. 1. Характеристика наблюдаемых пациенток-монозиготных близнецов: а – родословная (заштрихованные символы – больные НМСН 1В с множественными экзостозами, «полые» стопы с экстензией основных фаланг пальцев у отца (II:3), незаштрихованные – здоровые лица); б – внешний вид (правильное телосложение, среднее физическое развитие, плоскостопие, симметричные костные изменения в области коленных суставов – экзостозы большеберцовых костей)

и 43 см; в течение 2 мес новорожденные находились в отделении недоношенных и были выписаны при достижении массы тела 2300 и 2200 г соответственно. Психомоторное развитие до года протекало без особенностей, хотя мать уже в грудном возрасте отмечала некоторые сложности (неустойчивость) в поддержании позы при посадке в кровати и очевидную неловкость движений. Ходить обе пациентки начали с поддержкой в 1,5 года, а самостоятельно в 2 года, но при этом часто падали. С этого времени у обеих сестер отмечено одновременное появление плотных образований в области голени, а затем и в нижней трети бедренных костей. Неустойчивость походки и частые падения на тот период расценивались детским неврологом как последствия перинатальной энцефалопатии. В дальнейшем девочки стали ходить несколько уверенней, хотя и испытывали затруднения при подъеме по лестнице и беге. В связи с двигательными нарушениями и снижением сухожильных рефлексов в областной детской поликлинике исключалась миопатия.

Семейный анамнез (рис. 1а). Старшая сестра, 12 лет (IV:4), от другого брака, здорова. Мать, 35 лет, здорова. Отец, 32 лет, с семьей не проживает, в армии не служил, со слов матери, из-за наличия множественных костных выростов на трубчатых костях рук и ног. У деда по отцовской линии, также со слов, были костные образования в области рук и ног, что позволяет предположить наличие множественной экзостозной хондродисплазии с аутосомно-доминантным типом передачи в родословной.

Данные осмотра: девочки, 6,5 лет, масса тела по 21 кг, физическое развитие в обоих случаях недостаточное – длина тела 115 и 113 см (рис. 1б). Кожные

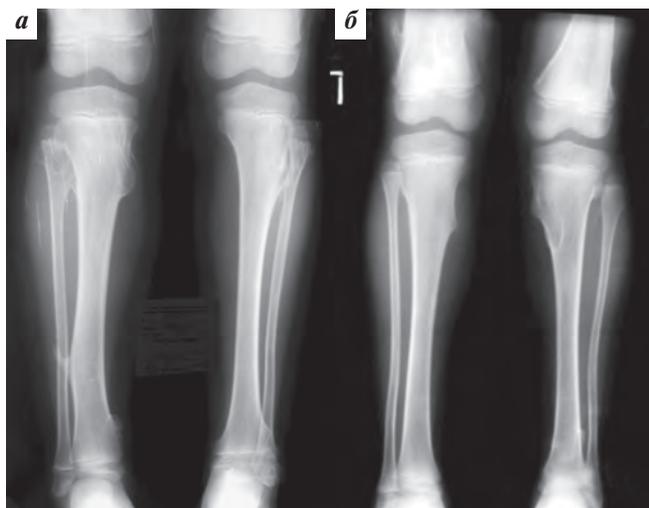


Рис. 2. Рентгенограммы костей голени девочек-близнецов: однотипные множественные экзостозы большеберцовых костей верхней и нижней трети и нижней трети бедренной костей с обеих сторон

покровы чистые. Ретракция ахилловых сухожилий с обеих сторон. При пальпации утолщения стволов кожных веточек периферических нервов на момент осмотра не выявлено, в области коленных, лучезапястных суставов определяются множественные симметричные костные образования у обеих девочек (рис. 2).

Черепные нервы (ЧН) без особенностей, реакция зрачков на свет живая, нистагма нет, слух не изменен. Видимых гипотрофий мышц плечевого и тазового поясов нет, также как и мышц бедер и голени. Мышечный тонус в руках и ногах несколько снижен. Сила проксимальных мышц рук и ног снижена до 4 баллов, в разгибателях стоп и кистей — до 3 баллов. Ограничены активные и пассивные движения в голеностопных суставах. Не могут стоять и ходить на пятках, свободно стоят и ходят на носках. Затруднен подъем из положения сидя на полу из-за ретракции ахилловых сухожилий и трудностей удержания равновесия. Сухожильные рефлексы: бицепитальные и трицепитальные — низкие равномерные, карпорадиальные, коленные и ахилловы отсутствуют в обоих случаях. Выраженное нарушение глубокой и поверхностной чувствительности, более выраженное в ногах. Неустойчивы в позе Ромберга — выраженное пошатывание как с открытыми, так и с закрытыми глазами. При оценке координаторных проб у обеих девочек отмечен небольшой фиксационный тремор и одинаковое промахивание при выполнении пальценосовой пробы. Походка атактическая — сенситивная атаксия.

Отец девочек (III:3) обследован в связи с наличием костных образований в области крупных суставов рук и ног (лучезапястных, коленных, голеностопных) с раннего детского возраста. На момент осмотра отмечает некоторую слабость в руках и ногах, деформацию стоп и неуверенную походку. Заболевание развивается с 2-летнего возраста, когда родители обнаружили

костные выросты в области коленных суставов. Течение болезни — медленно прогрессирующее. Обследован клинически и рентгенологически в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова в возрасте 4–5 лет по поводу костных образований, был поставлен диагноз: множественная экзостозная хондродисплазия, из-за чего не был призван на службу в армию. Нарушение походки с 3 лет, часто падал, долго не мог ходить без поддержки, в школе занимался физкультурой в оздоровительной группе. На фоне лечебной физкультуры отмечал незначительное улучшение походки. Деформация стоп также с раннего возраста, всегда были проблемы с выбором обуви. Отмечается укорочение левой стопы. Не может стоять и ходить на пятках. Неустойчивость при ходьбе возрастает в сумеречное время суток, когда не может зрительно контролировать передвижение. В семье аналогичное заболевание у отца, 1931 г. р., умершего в 57 лет от инфаркта миокарда. У отца также имелись костные образования в области коленных суставов, нарушение координации и походки. Мать больного здорова. Сводная сестра по матери здорова и имеет 2 дочерей 7 лет (монозиготные близнецы), у которых в возрасте 2 лет выявлены аналогичные изменения в виде множественных экзостозов и нарушение походки.

Данные осмотра отца: рост — 176 см, масса тела — 70 кг, окружность головы — 58 см, груди — 98 см. Окружность плеча — 33/32 см, предплечье — 28 см, бедро — 56 см, голень — 41 см. Пальпаторно отмечается утолщение стволов периферических нервов. В области запястья и коленных суставов определяются опухолевидные образования костной плотности, по типу грибовидного экзостоза слева (рис. 3). Деформации стоп по типу «полых», грубее слева; ЧН: реакции зрачков на свет и конвергенция живые, мимическая и жевательная мускулатура интактна. Атрофии мышц кистей, более выражены в области thenar, гипотрофии мышц стоп, псевдогипертрофия мышц голени.

Мышечный тонус снижен в дистальных отделах конечностей. Мышечная сила дистальных отделов рук снижена до 3 баллов, разгибателей стоп до 2 баллов слева и до 1 балла справа, не может стоять и ходить на пятках. Нет бицепитальных, карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов с обеих сторон. Походка атактическая, ступня справа. Неустойчив в позе Ромберга, пальце-носовую пробу выполняет с грубым промахиванием с обеих сторон с закрытыми глазами (сенситивная атаксия). Тремор пальцев рук. Гипестезия болевой и температурной чувствительности по типу «перчаток» и «гольфов», нарушение проприоцептивной чувствительности в руках и ногах. Синдром вялого дистального тетрапареза, сенситивной атаксии.

В лаборатории молекулярной генетики ФГБУ МГНЦ РАМН проведена ДНК-диагностика. Установлена миссенс-мутация в гене *MPZ* (сегмент *Iq22*) в кодоне с. 389A>G/N в гетерозиготном состоянии с заменой в по-



Рис. 3. У отца девочек хорошо видны выступающий снаружу экзостоз и деформация левой стопы

липептидной цепочке аминокислоты лизин в 130-м положении на аргинин (*Lys130Arg*), приводящая к нарушению синтеза основного периферического белка (*MPZ*) и аномальному формированию миелиновых оболочек периферических нервов, а также миссенс-мутация в гене *EHT2* (локус 11p12) в кодоне с. 678 C>A в гетерозиготном состоянии с р. *Tyr226Stop*, что молекулярно-генетически подтверждает диагноз *НМСН 1В* и множественную экзостозную хондродисплазию 2-го типа.

Результаты ЭМГ-исследования членов семьи

Нерв	Пациент, возраст, лет	Латентность М-волны, мс	Амплитуда М-волны, мВ	СРВ дистальная, м/с
Клинически больные члены семьи				
<i>n. medianus</i>	М., 6,5	14,9	2,2	4,0
	А., 6,5	14,5	2,2	5,2
	Б. (отец), 32	16,1	0,4	16,7
Клинически здоровые члены семьи				
	О. (мать), 31	3,8	6,8	52
	Н. (единоутробная сестра), 12	3,2	9,8	58
Клинически больные члены семьи				
<i>n. ulnaris</i>	М., 6,5	13,2	0,5	4,3
	А., 6,5	14,3	0,9	4,0
	Б. (отец), 32	9,0	1,1	15,0
<i>n. tibialis</i>	М., 6,5	35,2	0,4	3,8
	А., 6,5	35,1	0,2	3,9
	Б. (отец), 32	9,4	0,2	18,0

Исследование образца ДНК отца монозиготных близнецов подтвердило наличие у него аналогичных мутаций в обоих генах, т.е. с. 389 A>G/N в гене *MPZ* и с. 678 C>A в гене *EHT2*. Таким образом, установлена сегрегация данных мутаций в семье по аутосомно-доминантному типу.

Подобное сочетание в одной семье 2 мутаций в разных генах, относящихся к нарушению экспрессии основного белка миелина в оболочках периферических нервов, и другого — *EHT2*, приведшее к усилению пролиферации хрящевой ткани и образованию экзостозов трубчатых костей, явление уникальное в виду большой редкости обеих форм в популяции. Фенотипические проявления обеих мутаций характеризуются наличием у больных близнецов и их отца классических симптомов каждого из рассматриваемых наследственных заболеваний. Так, у обеих девочек развитие моторики происходило с выраженной задержкой, поздним началом самостоятельной ходьбы (в 18–20 мес), неустойчивостью походки, неуверенностью движений, характерных для ранней формы *НМСН 1В* типа, с последующим некоторым улучшением координации. Независимо от неврологических нарушений на 4–5-м году жизни в области голеностопов появились костные выросты, которые трактовались как результат частых падений, но симметричность обнаруженных по данным рентгенограммы экзостозов и синхронность их появления у каждой из девочек исключают их травматическую природу. Имеются единичные сообщения о поражении стволов периферических нервов, проходящих вблизи растущих экзостозов, и развитии в результате парезов [12]. В описанной семье отмечается резкое замедление СРВ по периферическим нервам рук и ног симметрично у обеих больных девочек и их отца.

ЭМГ-исследование СРВ по двигательным волокнам всех периферических нервов рук и ног показало резкое (10-кратное) снижение скоростей проведения нервных импульсов, значительное увеличение резидуальных латентностей, характерное для миелинопатий с врожденным дефектом формирования миелиновых оболочек (см. таблицу). Это позволило предположить наличие мутации в гене *MPZ*, хотя обсуждалась и возможность мутации в других генах, прежде всего в генах *NDRG1* (локус *8q24*); *GDAP1* (локус *8q21*) и *ARHGEF10* (локус *8p23*), имеющих сходную локализацию с геном *EXT1*, картированным в локусе *8q24*. Но мутации генов *NDRG1* и *GDAP1* носят аутосомно-рецессивный характер, а мутация в гене *ARHGEF10* хотя и носит доминантный характер, имеет позднюю манифестацию и характеризуется умеренным снижением СРВ — в пределах 30–40 м/с. Кроме

того, мутации в гене *EXT1* у больных не было установлено.

Таким образом, мы подтвердили наличие 2 отдельных мутаций в 2 разных генах — с. 389 А>G/N в гене *MPZ* и с. 678 С>А в гене *EXT2*, которые наследовались аутосомно-доминантным образом, независимо друг от друга у членов одной семьи.

Представленное наблюдение можно отнести к варианту казуистики, так как трудно предположить, что в стенах кабинета генетического консультирования, не говоря уже о ежедневной неврологической практике, можно часто столкнуться с подобного рода сочетанием генетического дефекта. Тем не менее, случай заслуживает внимания как иллюстрация «иронии» природы с бесконечным числом вариантов и комбинаций генной патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Mersiyanova I.V., Ismailov S.M., Polyakov A.V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Human Mutation* 2000;15(4): 340–7.
- Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:706–10.
- Abe A., Numakura C., Kijima K. et al. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Human Genet* 2011;56: 364–8.
- <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>
- Saporta A.S., Sottile, S.L., Miller L.J., Shy M.E. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Subtypes and Genetic Testing Strategies. *Ann Neurol* 2011;69(1):22–33.
- Shy M.E., Jani A., Krajewski K.M. et al. Phenotypic Clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004;127:371–84.
- Ciavarella M., Coco M., Baorda F. et al. 20 novel point mutations and one large deletion in *EXT1* and *EXT2* genes: report of diagnostic screening in a large Italian cohort of patients affected by hereditary multiple exostoses. *Gene* 2013;515(2):339–48.
- Francannet C., Cohen-Tanugi A., Le Merrer M. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001;38(7):430–4.
- Jamsheer A., Socha M., Sowińska-Seidler A. et al. Mutational screening of *EXT1* and *EXT2* genes in Polish patients with hereditary multiple exostoses. *J Appl Genet* 2014;55: 183–8.
- Wuyts W., Van Hul W., De Boulle K. et al. Mutations in the *EXT1* and *EXT2* genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1998;62(2):346–54.
- Bovée J.V. Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:3.
- Mnif H., Koubaa M., Zrig M. et al. Peroneal nerve palsy resulting from fibular head osteochondroma. *Orthopedics* 2009;32(7):528.

МАТЕРИАЛЫ

**конференции
«Дифференциальный диагноз
в клинике нервно-мышечных
болезней»**

28–29 марта 2014 г.
г. Москва

Список наиболее употребительных сокращений

АД – артериальное давление	ОИТ – отделение интенсивной терапии
ВАШ – визуальная аналоговая шкала	ПДЕ – потенциалы двигательных единиц
ВНС – вегетативная нервная система	п/к – подкожно, подкожный
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ПМД – прогрессирующая мышечная дистрофия
БАС – боковой амиотрофический склероз	ПНС – периферическая нервная система
в/в – внутривенно, внутривенный	ПЦР – полимеразная цепная реакция
КФК – креатинфосфокиназа	СКТ – спиральная компьютерная томография
ЛФК – лечебная физкультура	СРВ – скорость распространения возбуждения
МР – магнитно-резонансный	УЗИ – ультразвуковое исследование
МРТ – магнитно-резонансная томография	ЭМГ – электромиография
НМЗ – нервно-мышечное заболевание	ЭНМГ – электронейромиография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	

Кортикостероиды и остеопороз при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

Д. В. Влодавец

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва

К сожалению, на сегодняшний день не разработано эффективного лечения для улучшения различных последствий от ПМД Дюшенна. Тем не менее в последние годы появились различные методики, направленные на корректировку генетического дефекта, восстановление функциональной экспрессии дистрофина, замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов с ПМД Дюшенна. Эти виды лечения могут быть разделены на 3 класса: генетические, терапия стволовыми клетками и фармакологические подходы, такие как применение кортикостероидов. Фармакологическое использование кортикостероидов оправдано тем, что ПМД Дюшенна характеризуется агрессивным воспалением, что приводит к некрозу миофибрилл. Таким образом, пока лечение для пациентов с ПМД Дюшенна не найдено, терапия будет включать введение кортикостероидов в сочетании с другими препаратами, чтобы облегчить сердечные и дыхательные проблемы. Важно отметить, что кортикостероиды оказывают катаболическое воздействие на «не упражняющиеся» мышцы и обеспечивают сохранность существующих мышечных волокон и уменьшение воспаления, хотя точный механизм их действия в дистрофических скелетных мышцах неизвестен.

Использование кортикостероидов у пациентов с ПМД Дюшенна и ПМД Беккера – обычное явление, но при этом возникают различные побочные эффекты. Из последних наиболее серьезны задержка роста и полового созревания, увеличение массы тела, остеопороз, диспепсия, подавление иммунитета и секреции собственных кортикостероидов в коре надпочечников, нарушение толерантности к глюкозе, повышение АД, развитие катаракты, поведенческие расстройства. Однако у большинства пациентов с дистрофинопатиями на первое место выходит ожирение. Ожирение способствует прогрессированию болезни, атрофии мышц, замещению скелетных мышц жиром и соединительной тканью, провоцируя дополнительную нагрузку на ослабленные мышцы, что по существу уменьшает их подвижность. Ожирение также имеет последствия в виде повышенной респираторной нагрузки и в сочетании с остеопорозом может приводить к переломам трубчатых костей и/или позвонков.

Нами используется для анализа пациентов с ПМД Дюшенна метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (или рентгеновской денситометрии). Метод позволяет разделить все ткани организма на 3 составляющие: костную массу, соединительную и жировую ткани и оценить костную плотность как верхнего и нижнего поясов конечностей, так и отдельных позвонков. У большинства пациентов с ПМД Дюшенна было констатировано наличие остеопороза, но только у отдельных пациентов происходили спонтанные переломы крупных трубчатых костей в катанезе.

Дифференциально-диагностические возможности магнитно-резонансной томографии мышц при нервно-мышечных заболеваниях

Д. В. Влодавец, Д. О. Казаков

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва

Диагностика НМЗ представляет собой значительную сложность из-за выраженной клинико-генетической гетерогенности. К сожалению, ни биопсия мышечной ткани, ни генетические исследования не являются «панaceей» при диагностике НМЗ. Одним из современных методов диагностики может быть МРТ мышц, которая позволяет оценить степень жировой дегенерации и специфические паттерны поражения мышц.

Нами проводился анализ выборки из 231 пациента, набранной за последние 1,5 года. Пациенты направлялись на МРТ мышц при подозрении на НМЗ. Исследование МРТ мышц нижних конечностей проводилось на базе ФГБУ «МНИИИП и ДХ» МЗ РФ на МР-томографе компании Toshiba с напряженностью магнитного поля в 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя сканирование в режимах обычного T1-ВИ и T2-ВИ с подавлением жировой ткани, с фронтальной и аксиальной ориентацией срезов через обе конечности и глубиной среза 5 мм. Для интерпретации полученных данных и установления степеней поражения мышечной ткани в каждой отдельной мышце бедра и голени мы использовали модифицированную шкалу дегенерации мышечной ткани по E. Mercuri (2002). Основой диагностики НМЗ по данной методике служит выявление патогномичных паттернов поражения отдельных мышц или групп мышц, полученных при сканировании бедра

и голени. Из всей группы у 125 (54,1 %) пациентов после проведения МРТ мышц заподозрили, а впоследствии и подтвердили на генетическом уровне диагноз НМЗ. Из оставшихся 106 пациентов диагноз НМЗ был снят у 57 (24,7 %), у которых не выявили никаких дегенеративных изменений мышц нижних конечностей. У 49 (21,1 %) пациентов были обнаружены неспецифические дегенеративные изменения в мышцах, исходя из которых можно было рассматривать различные дифференциально-диагностические алгоритмы для определения конкретных НМЗ.

МРТ не новая методика, однако ее применение для диагностики НМЗ является новым перспективным направлением, позволяющим значительно упростить дифференциально-диагностический поиск точного диагноза. С учетом полученных данных можно утверждать, что метод МРТ мышц бедра и голени высокоинформативен в отношении больных с нервно-мышечной патологией и может применяться не только с диагностической целью, но и для оценки степени дегенерации мышечной ткани в динамике.

Диагностическая значимость электронейромиографии диафрагмального нерва при оценке дыхательной функции у пациентов с нервно- мышечными заболеваниями

Д.В. Влодавец, А.В. Тихонов, С.Б. Артемьева,
Е.Д. Белоусова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва

Одна из проблем при ПМД Дюшенна и спинальных мышечных атрофиях (СМА) состоит в появлении и прогрессировании дыхательной недостаточности. Мы не случайно анализировали эти 2 группы принципиально разных НМЗ, так как при них возникновение и прогрессирование дыхательной недостаточности происходит неизбежно, однако формирование дыхательной недостаточности происходит за счет разных механизмов. У больных со СМА первично имеется более выраженная атрофия дыхательной мускулатуры и, соответственно, мышечная слабость. Поэтому у этих пациентов в дыхании в основном принимает участие диафрагма. Основным механизмом возникновения пареза при СМА диафрагмы — это денервация. У пациентов с ПМД Дюшенна постепенно развивается слабость дыхательной мускулатуры за счет дегенерации скелет-

ных мышц и чаще встречается синдром апноэ. Обычно больные, которые могут самостоятельно передвигаться, не имеют проблем с дыханием или кашлем. Пациенты с ПМД Дюшенна старшего возраста из-за слабости дыхательной мускулатуры и невозможности создания хорошего кашлевого толчка подвержены риску возникновения инфекции дыхательных путей, затем появляются проблемы с дыханием во время сна.

Респираторные заболевания служат главной причиной заболеваемости и смертности при СМА I и II типов и могут встречаться у части больных со СМА III типа. По мере прогрессирования заболевания и нарастания нарушений функций внешнего дыхания выявляются гиповентиляционные нарушения, снижение дыхательных объемов с последующей гиперкапнией и гипоксемией. Первые признаки появляются в ночное время, а затем их можно выявлять и в дневное время. Повторные респираторные инфекции дыхательных путей могут значительно утяжелять дыхательную недостаточность. С возрастом больным может понадобиться помощь по обеспечению неинвазивной вентиляции легких в течение всего дня. Поскольку заболевание прогрессирует, в дальнейшем пациенты могут столкнуться с необходимостью использования инвазивной вентиляции легких.

Для оценки легочных функций применяются такие методы, как комплексное изучение вентиляции, диффузии и содержания O_2 и CO_2 в артериальной крови. В исследование вентиляции входит определение легочных объемов, общей емкости легких и составляющих ее объемов, частоты, ритма дыхания, мощности вдоха и выдоха. Поскольку при ПМД Дюшенна и СМА развивается дегенерация поперечнополосатых мышц, не совсем ясно, каким образом происходят при этих заболеваниях процессы дегенерации и снижение функции диафрагмы как основной дыхательной мышцы.

Для оценки функции диафрагмы мы использовали метод стимуляционной ЭМГ диафрагмального нерва. При этой методике активный электрод накладывается на мечевидный отросток грудины, референтные электроды — в область VII межреберного промежутка по передней аксиллярной линии с 2 сторон; стимуляция проводилась на вдохе одиночными прямоугольными импульсами длительностью 0,1–0,2 мс и силой тока 20–50 мА. Было проведено обследование 5 больным с ПМД Дюшенна и 4 больным со СМА II–III типов. У этих подгрупп пациентов было отмечено снижение амплитуд М-ответов диафрагмальных нервов разной степени выраженности. Также у всех пациентов отмечалось снижение функции внешнего дыхания. Планируется выявление корреляционных зависимостей между показателями М-ответов диафрагмальных нервов, показателями функции внешнего дыхания, дегенеративными изменениями диафрагмы по МРТ и высотой стояния куполов диафрагмы по данным рентгенографии грудной клетки. Получен-

ные данные могут способствовать раннему выявлению хронической дыхательной недостаточности с целью ее ранней коррекции при ПМД Дюшенна и СМА.

Состояние центральных моторных путей у детей, перенесших серозный менингит

В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина,
А.В. Клишкин
ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Известно, что после перенесенных серозных менингитов в части случаев в течение продолжительного времени наблюдается рассеянная неврологическая микросимптоматика и когнитивный дефект. Причины данного явления неясны.

Цель исследования — изучение состояния центральных моторных путей в раннем восстановительном периоде после перенесенного серозного менингита у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС).

Материалы и методы. В исследование вошли 49 участников: 26 (9 девочек, 17 мальчиков) — с серозным менингитом, средний возраст 12 (7–17) лет; 23 (9 девочек, 14 мальчиков) — составили группу контроля, средний возраст 11 (8–16) лет. Сроки проведения исследования: 4–5 нед после выписки пациента из стационара (санация ликвора, исчезновение температуры, общемозговой симптоматики и интоксикации). Всем пациентам проводилась диагностическая ТКМС с рук и ног (с *m. abductor hallucis* и *m. abductor pollicis brevis* с 2 сторон) с исследованием формы, порога и латентности корковых и сегментарных вызванных моторных ответов (ВМО), времени центрального моторного проведения (ВЦМП), асимметрии ВЦМП между сторонами (в мс).

Результаты. Все пациенты хорошо перенесли исследование, жалоб на болевые ощущения, повышенную сонливость не было. В группе серозных менингитов дисперсность корковых ВМО наблюдалась в 54 % (14 из 26) случаев, в группе контроля — в 39 % (9 из 23) случаев. Снижение амплитуды корковых ВМО с рук ниже 2 мВ наблюдалось в группе контроля в 39 % (9 из 23) случаев, в группе серозных менингитов — в 73 % (19 из 26); с ног ниже 1 мВ в группе контроля в 47 % (11 из 23) случаев, в группе серозных менингитов — в 69 % (18 из 26). Удлинение латентности корковых ВМО > 40 мс с ног в группе контроля не отмечалось ни разу, в группе серозных менингитов — в 15 % (4 из 26) случаев. ВЦМП с ног > 20 мс в группе серозных менингитов наблюдалось в 12 % (3 из 26),

в группе контроля ни в одном случае. Асимметрия ВЦМП > 2 мс зарегистрирована в 1 (3 %) случае в группе серозных менингитов, в группе контроля ни в одном случае. Порог возникновения ВМО > 90 % отмечен в 47 % (11 из 23) случаев в группе контроля и в 70 % (18 из 26) в группе серозных менингитов.

В группе серозных менингитов по сравнению с группой контроля отмечалась тенденция к более низкой амплитуде корковых ВМО, удлинению латентности корковых ВМО с ног, большей разнице ВЦМП при измерении с ног. При анализе каждого конкретного случая выявлено, что в группе серозных менингитов чаще регистрировалось выраженное снижение амплитуд ВМО, повышение их порога выше 90 %. Дисперсность ВМО в группах контроля и менингитов была сравнимой.

Выводы. После перенесенного серозного менингита у части пациентов (69–73 %) наблюдаются изменения диффузного характера, типичные для нарушения возбудимости мотонейронов коры (снижение амплитуд ВМО), которые с учетом значительного срока, прошедшего с момента прекращения клинической симптоматики (4–5 нед), также могут расцениваться как признаки снижения их количества (атрофические изменения). Признаки поражения аксонов (значительное удлинение латентностей ВМО) регистрируются у 12–15 % пациентов. Выявляемая у пациентов дисперсия проведения по моторным путям сравнима с таковой у группы контроля и может быть объяснена незакончившейся миелинизацией центральных моторных путей. Можно предполагать, что перенесенный серозный менингит вызывает у части пациентов поражение вещества головного мозга, сохраняющееся в течение 4–5 нед после исчезновения клинической симптоматики; это поражение связано со снижением функциональной активности нейронов и, возможно, частичной их гибелью. Вопрос о природе и распространенности данного явления остается предметом дальнейшего изучения.

Электронейромиографические критерии в диагностике пациентов с стенозирующими лигаментитами пальцев кисти

Я.А. Гончарова¹, А.В. Борзых², Д.Ю. Ковальчук²,
А.А. Оприщенко², Д.Ш. Дюба¹

¹ ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» НАМН Украины, Донецк;
² Областная клиническая травматологическая больница,
Донецк, Украина

Введение. Среди заболеваний сухожильно-связочного аппарата кисти стенозирующие процессы фи-

бронных каналов составляют от 3,5 до 43,8 %, а стенозирующие лигаментиты пальцев кисти составляют до 22,3 % случаев данной патологии. Несмотря на частоту данной патологии и опыт ее лечения, нет общепринятого мнения относительно критериев для определения стадии процесса и показаний к оперативному вмешательству.

Цель исследования — выявить достоверные диагностические ЭНМГ-критерии для определения и/или подтверждения стадии процесса у пациентов с стенозирующими лигаментитами пальцев кисти.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов нейромиографического обследования 56 пациентов со стенозирующими лигаментитами пальцев кисти за период с 2008 по 2012 гг. Пациенты были разделены на 2 статистически значимо не различающиеся группы в зависимости от стадии процесса по критериям А.М. Волковой. В 1-ю группу вошло 28 пациентов со II стадией лигаментита, во 2-ю — с III стадией. В обе группы пациентов входили как мужчины, так и женщины в возрасте 45–65 лет. Группы статистически значимо не различались по возрасту (критерий Стьюдента, $p < 0,05$), полу (критерий χ^2 , $p < 0,05$) и тяжести заболевания (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$). Выборку проводили сплошным методом. Выполняли игольчатую ЭМГ с ультразвуковой навигацией и интерференционную поверхностную миографию первого пальца кисти на нейромиографе Nihon Kohden Neuropack МЕВ-9400. Интерференционную поверхностную ЭМГ выполняли в тех случаях, когда имелись противопоказания к проведению инвазивной методики (игольчатая миография) или в случае категорического отказа пациента от ее проведения.

Результаты. У 42 пациентов была выполнена игольчатая ЭМГ. Спонтанная активность была редкой — у 4 больных (из 2 групп) — и состояла из единичных потенциалов фибрилляции (ПФ) с частотой 10 разрядов в секунду.

У пациентов с клинической II стадией процесса при игольчатом исследовании состояния мышцы длинного сгибателя первого пальца регистрировалось дальнейшее углубление паталогических изменений в мышце, при отсутствии компенсаторной инервации: средний показатель длительности ПДЕ составил $7,7 \pm 0,03$ мс, а амплитуды ПДЕ $770,5 \pm 3,2$ мВ, а у пациентов с III стадией $6,3 \pm 0,12$ мс и $541,3 \pm 6,1$ мВ. Среднее значение показателя полифазии у пациентов обеих групп было $23,2 \pm 0,75$ % и $32,3 \pm 0,94$ % соответственно. При сравнении этих показателей по критериям Стьюдента и Манна–Уитни–Вилкоксона мы получили статистически достоверное ($p < 0,001$) отличие. В результате проведенных исследований можно сделать следующий вывод: для пациентов со II стадией стенозирующего лигаментита характерно снижение амплитуды ПДЕ до уровня 700–800 мВ, а длительности — до 7,5–8,0 мс, для пациентов с III стадией —

500–600 мВ и 5,5–7,4 мс соответственно. Таким образом, у пациентов со II и III стадиями стенозирующего лигаментита имеются достоверные различия в основных нейрометрических показателях: длительности ПДЕ и амплитуде ПДЕ. Поверхностная интерференционная миография применялась у 14 больных. В 11 случаях изменений не выявлено, в 3 случаях выявлена асимметрия электромиографических показателей в виде снижения максимальной и средней амплитуды сигнала.

Заключение. Течение стенозирующего лигаментита характеризуется фазностью, и правильная оценка данных, полученных при обследовании пациента, а также выбор наиболее эффективного метода лечения невозможны без учета этого обстоятельства. Ее использование наряду с клиническим обследованием позволяет правильно определить стадию процесса и, соответственно, выбрать правильный и адекватный метод лечения пациента.

Миастения у пациента с периодической болезнью (клинический случай)

З.А. Гончарова, О.В. Милованова

ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Введение. Миастения является достаточно редким аутоиммунным заболеванием, характеризующимся слабостью и патологической утомляемостью мускулатуры. Распространенность заболевания варьирует в пределах от 5,1 до 15 на 100 тыс. населения (Б.В. Агафонов и соавт., 2013). Заболевание зачастую плохо поддается терапии, приводит к тяжелой инвалидизации, летальному исходу вследствие развития кризов. Миастения может начинаться в любом возрасте, однако в большинстве случаев — в возрасте 20–40 лет, чаще болеют женщины (имеет место типичное для аутоиммунной патологии соотношение 2:1). При начале в возрасте старше 50 лет половое различие выравнивается, имеется незначительный рост заболеваемости. При развитии в более позднем возрасте миастения, как правило, сочетается либо развивается на фоне соматической патологии, что обуславливает трудности диагностики и подбора терапии, ухудшает прогноз.

В основе патогенеза миастении ведущая роль принадлежит выработке различных антител (к ацетилхолиновым рецепторам, мышечной тирозинкиназе, титин-белку и др.), что определяет основную терапевтическую стратегию — использование иммуносупрессантов, основными из которых являются кортикостероиды). В то же время кортикостероиды вызывают побочные эффекты (развитие артериальной гипертензии, сахар-

ного диабета, язвенной болезни), что особенно опасно у лиц старшей возрастной группы.

Периодическая (армянская) болезнь или наследственный семейный амилоидоз является редким генетическим заболеванием нарушения обменных процессов, преимущественно в серозных тканях, сопровождающимся повышением проницаемости сосудов, развитием соединительной ткани с отложением в ней продуктов патологического обмена (амилоида). Встречается преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря, особенно у армян, евреев, арабов, и лишь в 6 % случаев у лиц других национальностей. Заболевание характеризуется эпизодическими (от нескольких часов до недели) приступами, сопровождающимися лихорадкой, болью в животе, обусловленной асептическим перитонитом, острым артритом, плевритом, поражением кожи. Специфического лечения болезни на сегодняшний день не существует. Препаратом выбора остается колхицин, который устраняет или снижает частоту обострений, способствует профилактике развития амилоидоза. Однако длительный прием колхицина приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. Таким образом, прием колхицина при миастении противопоказан.

В доступной нам литературе мы не встретили описания сочетания миастении и периодической болезни.

В неврологическое отделение клиники РостГМУ в октябре 2013 г. поступил пациент П., 59 лет, армянин. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую мышечную слабость, слабость мышц шеи, нижней челюсти, гнусавость голоса, поперхивание, одышку, чувство нехватки воздуха, усиливающиеся при физической нагрузке, ходьбе. В неврологическом статусе — двусторонний птоз, бульбарный синдром, слабость мимической мускулатуры, феномен патологической мышечной утомляемости. Из анамнеза: впервые отметил эпизоды переходящей слабости мышц шеи около 10 лет назад. Обращался к неврологу по месту жительства, обследован (МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника), проходил повторные курсы лечения с диагнозом: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Больной с 6 лет страдает верифицированной периодической болезнью, с частотой обострений 2–3 раза в год, осложнившейся амилоидозом почек и ренальной гипертензией, длительно (более 5 лет) принимает колхицин. С марта 2013 г. присоединилась общая мышечная утомляемость, слабость мышц шеи, птоз, периодическое двоение. Была выполнена ЭНМГ с декремент-тестом, поставлен диагноз: миастения. СКТ органов средостения объемного процесса не выявила. В августе 2013 г. в связи с нарастанием неврологической симптоматики (дыхательных, бульбарных нарушений) был госпитализирован в Областную клинику-диагностический Центр, где пациенту был отменен прием колхицина, проводилась терапия метипредом 64 мг через день, калимином 4 табл. в сутки,

плазмаферез (5 сеансов). Выписан со значительным улучшением, однако через 3 нед после выписки состояние значительно ухудшилось, вновь возросли дыхательные и бульбарные нарушения, в связи с чем госпитализирован в клинику РостГМУ. Пациенту вновь был начат курс плазмафереза, сохранялась клиническая картина декомпенсации миастении. Состояние усугубилось повышением АД до 200/100 мм рт.ст., что расценено как побочный эффект терапии метипредом, возобновлением тяжелых приступов периодической болезни (нестерпимая боль в животе, в коленных суставах, гиперемия лица, потливость, гипертермия до 37,8°), обусловленным отменой колхицина в 08.2013 г. Однако, учитывая выраженность неврологической симптоматики и имевший место ранее факт нарастания бульбарных и дыхательных нарушений на фоне приема препарата, колхицин пациенту не назначили.

На фоне проводимой терапии (метипред, антихолинэстеразные препараты, калийсберегающие диуретики, плазмаферез) отмечалась умеренная легкая положительная динамика (уменьшение слабости в шее, нижней челюсти), однако состояние пациента оставалось тяжелым, сохранялись дыхательные и бульбарные нарушения, частые приступы периодической болезни. Учитывая патогенез обоих основных заболеваний, данные литературы о возможности использования цитостатиков при периодической болезни, пациенту назначили азатиоприн по 1 табл. 3 раза в день. В течение 10 дней состояние пациента стабилизировалось, регрессировала слабость в мышцах шеи и нижней челюсти, дыхательные и бульбарные нарушения, стабилизировалась гемодинамика. В течение последующих 2 мес прекратились приступы периодической болезни.

Выводы

- У пациентов старших возрастных групп начало миастении, как правило, протекает на фоне какой-либо соматической патологии, что затрудняет своевременную диагностику. Так, у пациента, длительно страдающего периодической болезнью, недооценено появление симптомов, абсолютно не характерных для данного заболевания (мышечная слабость), что привело к поздней (спустя 10 лет от начала заболевания) диагностике миастении, несмотря на типичные клинические проявления обоих процессов.

- Выбор терапии у данной труднокурабельной категории пациентов должен проводиться с учетом противопоказаний и побочных эффектов по каждой нозологии, полипрагмазии и преобладания врачей различных специальностей. Терапия периодической болезни колхицином (препарата выбора) привела к усугублению течения миастении, а отмена лекарственного препарата вызвала тяжелый рецидив периодической болезни.

- При сочетании миастении с периодической болезнью патогенетически обоснованным препаратом выбора является азатиоприн (группа цитостатиков).

Синдром Гейна–Барре: сопоставление результатов клинического и нейрофизиологического катамнестических обследований

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов,
Н.Г. Савицкая

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Цель исследования — проведение проспективного клинического и нейрофизиологического обследования пациентов, перенесших синдром Гейна — Барре (СГБ).

Материалы и методы. В исследование было включено 75 пациентов — 36 (48 %) женщин и 39 (52 %) мужчин — в возрасте от 16 до 75 лет (Me 47 [32; 57]), перенесших СГБ от 3 мес до 36 лет назад (Me 2,3 года [10 мес; 5,4 года]). В остром периоде диагноз СГБ устанавливался на основании критерий ВОЗ (1993) и классификации R. Hadden (1998). Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия была диагностирована у 59 (78 %), аксональные формы СГБ — у 16 (22 %) пациентов. Среднетяжелая степень заболевания (с нарушением ходьбы) отмечалась в 1/3 случаев, тяжелая (с полной обездвиженностью) — у половины пациентов, крайне тяжелая (с проведением искусственной вентиляции легких) — у каждого 5-го больного.

В зависимости от срока давности заболевания были выделены 5 групп пациентов: перенесшие СГБ от 3 до 6 мес составили 1-ю группу ($n = 75$), 1 год назад — 2-ю ($n = 59$), от 1 года до 3 лет — 3-ю ($n = 45$), от 3 до 5 лет — 4-ю ($n = 30$) и более 5 лет — 5-ю группу ($n = 16$). Проводились неврологический осмотр с оценкой двигательной, чувствительной и рефлекторной сфер, а также стимуляционная ЭНМГ с исследованием двигательной порции *n.n. medianus, ulnaris, peroneus* и *tibialis* и чувствительной порции *n.n. medianus, ulnaris, peroneus superficialis* и *suralis*. Анализировались основные ЭНМГ-параметры: латентность и амплитуда моторного и сенсорного ответов (M- и S-ответов), величины моторных СРВ (СРВм) и сенсорных СРВ (СРВс), наличие блоков проведения возбуждения и дисперсии M-ответов. ЭНМГ-обследование проводилось на миографе Keypoint Clinical System (Medtronic, США) по стандартной методике (J. Kimura, 2001).

Результаты. Патологические нейрофизиологические изменения, выявленные при ЭНМГ-исследовании двигательных нервов, четко коррелировали с на-

личием остаточных двигательных нарушений у пациентов 1–4-й групп. Так, у больных, имеющих остаточный парез в группах 1–4, значительно чаще регистрировались низкие амплитуды дистальных моторных ответов по всем исследованным двигательным нервам ($R = 0,6; p = 0$), а также снижение СРВм по нервам ног ($R = 0,53; p = 0,00001$). При этом в 5-й группе (давность заболевания более 5 лет) число лиц, имеющих патологические ЭНМГ-изменения при исследовании двигательных нервов, в 2 раза превышало число пациентов с остаточным парезом, т.е. данные нейрофизиологические патологические изменения были субклиническими. В большинстве случаев они носили смешанный, аксонально-демиелинизирующий характер с преобладанием в нервах нижних конечностей, а в неврологическом статусе этих пациентов выявлялись гипо-/арефлексия и/или остаточные чувствительные нарушения полиневритического характера.

При клинико-нейрофизиологической оценке чувствительной сферы у пациентов всех групп взаимосвязи между результатами катамнестического неврологического осмотра и ЭНМГ-обследования не выявлено ($p > 0,05$): число больных с нарушением проведения возбуждения по сенсорным волокнам преобладало над числом пациентов с остаточными чувствительными нарушениями, выявляемыми при осмотре, в 3 раза в 1–4-й группах и в 1,5 раза в 5-й группе, т.е. нарушения проводящей функции чувствительных нервов были субклиническими в большинстве случаев. Здесь следует учитывать то, что клиническая оценка чувствительной сферы является достаточно субъективным методом и во многом определяется отношением пациента к осмотру.

Основная причина отсутствия положительных корреляций между клиническим и электрофизиологическим обследованиями у некоторых пациентов, перенесших СГБ, может заключаться в следующем: ремиелинизация и реиннервация периферических нервов после острого аутоиммунного их повреждения приводит к изменению механизма передачи нервного импульса по волокну периферического нерва, что полностью компенсирует клинический дефицит при отсутствии нормализации ЭНМГ-параметров. Кроме того, необходимо иметь в виду, что с увеличением срока давности заболевания возможно присоединение сопутствующих патологий, отрицательно влияющих на периферический нейромоторный аппарат и приводящих к ухудшению проводящей функции нервов еще в доклинической стадии. Однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Заключение. У пациентов, перенесших СГБ, при катамнестическом нейрофизиологическом исследовании возможно выявление субклинических двигательных и чувствительных нарушений. Это обуславливает необходимость в регулярном и длительном

как клиническом, так и нейрофизиологическом обследовании данной категории больных с целью оценки динамики восстановления проводящей функции периферических нервов, своевременного выявления ее ухудшения и уточнения возможных причин данных патологических изменений.

Особенности миофасциального синдрома в детском возрасте

Б.Э. Губеев, Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов,
Б.Х. Ахметов

Казанская государственная медицинская академия, Казань

Введение. Миофасциальный синдром (МФС) считается одной из основных причин болевого синдрома не только у взрослых, но и у детей. МФС характеризуется наличием стойких уплотнений в мышцах, а также наличием триггерных точек (ТТ), раздражение которых вызывает боль и вегетативные реакции на отдалении.

Цель исследования — изучение особенностей локализации МФС в детском возрасте.

Материалы и методы. Нами обследовано 100 детей и подростков с жалобами на боли в спине различной локализации. Использовались общепринятые методики неврологического исследования, мануальное тестирование. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование соответствующих отделов позвоночника.

Результаты. Обследованные были разделены на 3 группы в зависимости от возраста и степени зрелости позвоночника (классификация О.М. Юхновой, 1986). В 1-ю группу (возраст от 3 до 6 лет, что соответствует I степени зрелости) вошли 15 (15,0 %) детей, из них 7 девочек и 8 мальчиков. Во 2-ю группу (возраст 7–13 лет, что соответствует II степени зрелости) вошли 35 (35,0 %) пациентов, из них 14 девочек и 21 мальчик. В 3-ю группу (возраст 13,5–15 лет, что соответствует III степени зрелости позвоночного столба) вошли 50 (50,0 %) детей, из них 26 девочек и 24 мальчика.

Изменения со стороны нервной системы были обнаружены у 79,0 % обследованных. Диффузное снижение мышечного тонуса было выявлено у подавляющего большинства наших пациентов и наблюдалось у 67,0 % детей всех 3 групп. Снижение тонуса только в руках отмечено в 10,0 % случаев. Симптомы пирамидной недостаточности были диагностированы в 32,0 % наблюдений, примерно с одинаковой частотой во всех 3 группах. Часто встречался гиперкинетический синдром, который выявлен у 26,0 % наших больных. Признаки вегетативной дисфункции определялись в общей сложности в 43,0 % случаев, с тен-

денцией к увеличению частоты в зависимости от возраста: 3,0 % в 1-й группе и 32,0 % — в 3-й группе ($p < 0,001$).

МФС был диагностирован у 67 детей: в 1-й группе — 0, во 2-й группе — 24 и в 3-й группе — 43 ребенка. В подавляющем большинстве МФС был представлен в виде гипертонуса ряда мышц с наличием в них болезненных уплотнений. Лишь в 12 случаях (3-я группа) были выявлены ТТ. По локализации наиболее часто МФС встречался в коротких субокципитальных мышцах (67,7 % детей), в горизонтальной порции трапециевидной мышцы (53,7 % детей), в мышце, поднимающей лопатку (41,8 %), в ромбовидных мышцах (37,3 %), мышцах-разгибателях спины (32,8 %), в большой грудной мышце (13,4 %), квадратной мышце поясницы (10,4 %), в прямых (8,9 %) и косых (4,5 %) мышцах живота. Особенностью расположения МФС в большой грудной мышце у детей и подростков была локализация изменений. Мы не наблюдали поражения ключичной части большой грудной мышцы, что является характерным для взрослых; болезненные уплотнения локализовались в латеральном крае мышцы и наблюдалось нами у 3 детей, наиболее часто поражалась грудинная часть мышцы — у 6 пациентов.

Интересным оказалось сочетание ТТ с соматической патологией. В частности, патология со стороны желудочно-кишечного тракта сочеталась с наличием МФС и ТТ в мышцах-разгибателях спины и мышцах живота. При кардиалгиях выявлялись изменения в большой грудной мышце, ромбовидной мышце слева. Постоянным спутником миопий и головной боли явились изменения со стороны коротких субокципитальных мышц.

Всем пациентам с выявленным МФС была проведена комплексная терапия, которая включала мягкие техники мануальной терапии (постизометрическую релаксацию мышц, прессуру, мобилизацию заблокированных позвоночно-двигательных сегментов), различные техники массажа, инактивацию ТТ, методы рефлексотерапии.

Положительный результат в виде нормализации тонуса пораженных мышц, прекращения болевого синдрома был получен у всех пациентов. Наблюдение в течение 1 года показало отсутствие рецидива в 89 % случаев, в 11 % наблюдений отмечался рецидив, связанный с неадекватными статико-динамическими нагрузками.

Заключение. МФС не является редкостью у детей, и частота его встречаемости увеличивается с возрастом. Наиболее часто поражаемые мышцы: короткие субокципитальные мышцы, горизонтальная порция трапециевидной мышцы, мышца, поднимающая лопатку, ромбовидная мышца, мышцы-разгибатели спины и большая грудная мышца. Все дети с МФС имеют минимальные неврологические изменения.

Исследование информативности микросателлитных маркеров D17S2218, D17S2223, D17S2229 гена *PMP22* для диагностики болезни Шарко–Мари–Тута 1а типа в якутской этнической группе

П.И. Гурьева, Н.Р. Максимова, Т.Я. Николаева
ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет
им. М.К. Аммосова», Якутск

Цель исследования — изучение информативности микросателлитных маркеров D17S2218, D17S2223, D17S2229 в локусе 17p11.2 для дальнейшего применения при ДНК-диагностике болезни Шарко–Мари–Тута 1А типа (ШМТ 1А) в якутской популяции.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическая диагностика мутации (dup) в гене *PMP22* проводилась методом фрагментного анализа с использованием динуклеотидных STR-маркеров (D17S2218, D17S2223, D17S2229) с последующей визуализацией на автоматическом ДНК-анализаторе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems, США) согласно протоколу фирмы-производителя.

Вначале был проведен фрагментный анализ в выборке здоровых лиц якутской этнической группы ($n = 100$). Была рассмотрена гетерозиготность для оценки информативности маркеров, проанализированы частоты аллелей для изучаемых микросателлитных маркеров. Затем проведен молекулярно-генетический анализ на выявление дупликации в гене *PMP22* при болезни ШМТ 1А в группе больных данной патологией якутской этнической группы ($n = 77$). Это представляется важным в свете того, что в различных этнических группах данные показатели разнятся.

Результаты. По маркерам D17S2218 и D17S2229 была выявлена высокая гетерозиготность (по 76 %), т.е. данные маркеры являются информативными в якутской популяции и могут быть использованы для выявления дупликации. Маркер D17S2223 оказался менее информативным (гетерозиготность 49 %), хотя при этом в других этнических группах (кавказская, афроамериканская, азиатская, испанская) гетерозиготность по данному маркеру была высокой (более 70 %) (J.L. Vadano et al., 2001).

По локусу D17S2218 в исследуемой выборке здоровых лиц якутской популяции было зарегистрировано всего 8 аллелей размерами 210–224 п. н. При этом аллели размером 210 и 212 п. н. в группе здорового контроля представлены чаще (0,310 и 0,380). По локусу D17S2223 зарегистрировано всего 10 аллелей размерами 153–173 п. н. Частоты в группе здорового контроля варьируют от 0,010 до 0,380. При этом чаще встречались аллели размером 165 и 167 п. н. По локусу D17S2229 было зарегистрировано всего 9 аллелей с размерами 252–268 п. н. Частоты варьировали от 0,005 до 0,325. При этом чаще встречались аллели размером 256 и 258 п. н. (0,005 до 0,325).

Всего исследовано данным методом 77 доступных образцов ДНК больных ШМТ якутской этнической группы (25 больных с ранее установленным ШМТ 1А стандартной методикой и 50 больных с неизвестным типом). Из 77 пациентов выявлена дупликация 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2–12 в гене *PMP22* у 27 пациентов (35 %).

Заключение. Проведенный молекулярно-генетический анализ маркеров D17S2218, D17S2223, D17S2229 в локусе 17p11.2 свидетельствует о генетических особенностях якутской популяции. Наиболее информативными в работе оказались маркеры D17S2218 и D17S2229 для якутской популяции. Эти маркеры могут быть рекомендованы для молекулярно-генетической диагностики дупликации в гене *PMP22* в локусе 17p11.2 при исследовании больных с болезнью ШМТ 1А.