

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**УЗ-визуализация периферических
нервов при мультифокальной
моторной нейропатии и хронической
воспалительной демиелинизирующей
полинейропатии**

**Миотония Беккера
с псевдодоминантным типом
наследования: современные подходы
к дифференциальной диагностике**

**Резолюция 3-го Российского
совета экспертов по диагностике
и лечению болезни Помпе**

**Памяти профессора
Ирины Гаусмановой-Петрусевич**

NEUROMUSCULAR

TOM 6

2

0

1

6

ПриЦельно быстро

Не имеет аналогов в мире

Инновационный нейропротектор

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

ЦЕЛЛЕКС®

Инновационный нейропротектор

Препарат, обладающий выраженным нейропротективным действием,
стимулирующий физиологическую и репаративную регенерацию нервной ткани



ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

- Восстановление коркового кровотока • Уменьшение очага некроза • Уменьшение зоны пенумбры
- Выраженный регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики
- Снижение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, ВИНТИ, РГБ, Crossref, OCLC (Worldcat). Статьи индексируются 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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., невролог, заведующая Отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант Отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Нидерланды)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1
ТОМ 6
'16

Адрес редакции:

115478, Москва,
Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Редактор **Н.В. Жукова**

Корректор **В.А. Наумкина**

Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2016. Том 6. № 1. 1–92

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая Лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель центра медицины сна Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник Отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

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

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультации БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, 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 государственный медицинский

университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомасА., профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберера Антони, педиатр, главный консультант Отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ (Hendaye), заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, Отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Нидерланды)

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей — структурированное резюме** (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме — не более 2000 знаков с пробелами. **Количество ключевых слов должно составлять от 3 до 10.**

4. Иллюстративный материал:

- Каждый иллюстративный материал должен быть прикреплен отдельным файлом.
- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использо-

ванные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

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

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Рассмотрение статьи занимает не менее 8 недель.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, ответственному секретарю
www.neuromuscular.ru, e-mail: info@neuromuscular.ru

The journal "Neuromuscular Diseases" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2011, the journal was included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Research Electronic Library, Ulrich's Periodical Directori, Research-Bible, AcademicKeys, iNeicon, VINITI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RGB (The Russian State Library), CrossRef, OCLC (Worldcat); its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).



www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist, Head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD student, Department of Neurology Neuromuscular disorders, University Medical Center Utrecht (Netherlands)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2011

1 Vol. 6
'16

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Editor N.V. Zhukova
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
**A.G. Barycheva, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru****

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (PIH No. ФЦ 77-57084
dated 3 March 2014).

If materials are reprinted in whole or in part,
reference must necessarily be made to

the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2016. Volume 6. No 1. 1-92

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Tver
Printing Factory

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of neurological diseases, medical genetics and neurosurgery, State Medical University of Yaroslavl (Yaroslavl, Russia)

Zakharova Ekaterina Y., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics, (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in research board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of sleep medicine Federal clinical and scientific center FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading researcher of the board of psychoneurology and psychosomatic pathology, Research center of children's health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central children's clinical hospital FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Director of the Research Center of Neurology, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of Moscow's Myasthenia Center (Moscow, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, U.E. Velitshev Moscow Research and clinical Institute of Pediatrics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, (Voronezh, Russia)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and

*Brain Research, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital № 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russia)*

EDITORIAL COUNCIL

Grin Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valery M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergei G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

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

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

FOREIGN EDITORS

McComas A., MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital; Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases (Hendaye Hospital)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>С.С. Никитин, С.И. Куцев, Е.Н. Басаргина, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, В.И. Ларионова, С.И. Полякова, Н.П. Котлукова, Е.Н. Архипова, М.О. Ковальчук, Н.В. Бучинская</i> Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе	11
<i>Н.А. Супонева, Е.С. Наумова, Е.В. Гнедовская</i> Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии	44
<i>К.В. Савостьянов, С.С. Никитин, К.Е. Карпачёва</i> Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии	54

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Д.С. Дружинин, Е.С. Наумова, С.С. Никитин</i> Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии	63
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>С.А. Курбатов, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин, П. Гундорова, А.В. Поляков</i> Случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования: современные подходы к дифференциальной диагностике миотоний Томсена и Беккера	74
<i>В.П. Федотов, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков</i> Миопатия Миоши: диагностика семейного случая дисферлинопатии	82

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Резолюция 3-го Российского совета экспертов по диагностике и лечению болезни Помпе	89
---	----

Памяти профессора Ирины Гаусмановой-Петрусевич (1917–2015)	91
---	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>S.S. Nikitin, S.I. Kutsev, E.N. Basargina, S.V. Mikhaylova, E.Yu. Zakharova, V.I. Larionova, S.I. Polyakova, N.P. Kotlukova, E.N. Arkhipova, M.O. Kovalchuk, N.V. Buchinskaya</i> Clinical Practice Guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease	11
<i>N.A. Suponeva, E.S. Naumova, E.V. Gnedovskaya</i> Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy at adults: principles of diagnostics and first line therapy	44
<i>K.V. Savost'yanov, S.S. Nikitin, K.E. Karpacheva</i> Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring	54

ORIGINAL REPORTS

<i>D.S. Druzhinin, E.S. Naumova, S.S. Nikitin</i> Ultrasound imaging of peripheral nerves in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	63
--	----

CLINICAL DISCUSSION

<i>S.A. Kurbatov, S.S. Nikitin, S.N. Illarioshkin, P. Gundorova, A.V. Polyakov</i> A case of Becker myotonia with pseudodominant inheritance: current approaches to the differential diagnosis of Thomsen's and Becker's myotonia congenita	74
<i>V.P. Fedotov, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov</i> Miyoshi myopathy: diagnosis of a familial case of dysferlinopathy	82

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Resolution of the 3rd Russian panel of Experts in diagnostics and treatment of Pompe disease	89
--	----

In memory of professor Irena Gausmanova-Petrusevich (1917–2015)	91
--	----

ЭЭГ

НЕЙРОН-СПЕКТР-5

32-канальный электроэнцефалограф экспертного класса



32 ЭЭГ-канала + 9 дополнительных каналов

Первый российский 32-канальный электроэнцефалограф с большим количеством высококачественных полиграфических каналов, которые могут использоваться для регистрации любых сигналов — от ЭОГ до коротколатентных ВП.

Продвинутые инструменты математической обработки и анализа ЭЭГ

Энцефалограф комплектуется программой с набором различных видов анализа. Среди них — амплитудный, спектральный, биспектральный, периодометрический, корреляционный, кросскорреляционный, когерентный, сравнительный, вейвлет-анализ, анализ независимых компонент и эпилептиформной активности. Программа может строить двух- и трехмерные топографические карты всей записи и выбранного участка кривых. Результаты всех видов анализа синхронизированы с записанными кривыми.

Кнопка управления регистрацией на передней панели блока энцефалографа

Для удобства пользования прибором на его передней панели находится кнопка, которая включает режим измерения импеданса, что позволяет врачу после установки электродов на пациента измерять импеданс, не отходя от обследуемого и не нажимая ничего на компьютере. Значения импеданса всех электродов отображаются светодиодами, также расположенными на передней панели электроэнцефалографа. Кроме того, кнопка позволяет запустить мониторинг ЭЭГ-сигнала и его запись.

12 вариантов расширения функций прибора

Возможности прибора могут быть расширены 12 различными способами, добавляющими функции видеомонитора, полисомнографа, монитора церебральной функции, системы регистрации коротколатентных и длиннолатентных вызванных потенциалов, миографа и ретинографа. Множество функций в небольшом приборе — идеальный вариант для частных клиник и семейных врачей.

Возможность дистанционного мониторинга

Программное обеспечение комплекса позволяет следить за ходом обследования удаленно, например, на специальном посту наблюдения, используя средства сетевого соединения, и в случае необходимости предпринимать неотложные корректирующие меры.



Нейрософт

www.neurosoft.com, com@neurosoft.ru

Телефоны: +7 4932 24-04-34, +7 4932 95-99-99

Факс: +7 4932 24-04-35

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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**по оказанию медицинской помощи
пациентам с болезнью Помпе**

г. Москва

2015 г.

СОГЛАСОВАНО главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России,
д.м.н., профессором **С.И. Куцевым**

УТВЕРЖДЕНО Председателем Региональной общественной организации «Общество специалистов
по нервно-мышечным болезням», д.м.н., профессором **С.С. Никитиным**

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе

Авторы:

С.С. Никитин, д.м.н., Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»

С.И. Куцев, д.м.н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Е.Н. Басаргина, д.м.н., ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Научно-исследовательский институт педиатрии

С.В. Михайлова, д.м.н., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

Е.Ю. Захарова, д.м.н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

В.И. Ларионова, д.м.н., ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

С.И. Полякова, д.м.н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Н.П. Котлукова, д.м.н., ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Е.Н. Архипова, к.м.н., отдел нервно-мышечной патологии человека ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

М.О. Ковальчук, невролог, член правления Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»

Н.В. Бучинская, к.м.н., ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании 2-го Российского совета экспертов по болезни Помпе 24 сентября 2014 г., прошедшего в рамках 5-й Российской школы миологии в г. Санкт-Петербурге (22–25 сентября 2014 г.).

Согласованы в октябре 2014 г., утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России д.м.н. С.И. Куцевым.

Клинические рекомендации пересмотрены и утверждены на заседании 3-го Российского совета экспертов по болезни Помпе 14 ноября 2015 г., прошедшего в рамках Международной междисциплинарной конференции «Управляй болью» в г. Москве (13–14 ноября 2015 г.).

Согласованы в ноябре 2015 г., утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России д.м.н. С.И. Куцевым.

Методология

Метод, использованный для сбора/селекции доказательств, — поиск в электронных базах данных.

Доказательная база для публикации — издания, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных Excerpta medica database (EMBASE) и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методами, использованными для оценки качества и силы доказательств, являлись консенсус экспертов и оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации*	Качество доказательства
1А. Сильная рекомендация. Высокая доказательность	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых испытаний или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
1В. Сильная рекомендация. Умеренная доказательность	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут ее изменить
1С. Сильная рекомендация. Низкая доказательность	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной
2А. Слабая рекомендация. Высокая доказательность	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых испытаний или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
2В. Слабая рекомендация. Умеренная доказательность	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут ее изменить
2С. Слабая рекомендация. Низкая доказательность	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

*Цифровое значение соответствует силе рекомендации, буквенное — уровню доказательности.

Болезнь Помпе: общие сведения

Определение. Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, — редкое мультисистемное наследственное заболевание накопления (ОМIM: 232300), связанное с дефицитом фермента кислой мальтазы в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечается в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и др.

В литературе используются следующие общепринятые синонимы БП: болезнь накопления гликогена II типа (GSD—II), дефицит кислой мальтазы (AMD), гликогеноз II типа.

Эпидемиология. Точная распространенность БП неизвестна. По данным разных авторов, частота встречаемости болезни в зависимости от страны и этнической принадлежности варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000. Например, в Южном Китае и на Тайване частота классической младенческой (инфантильной) формы БП (МБП) составляет 1:40 000–50 000, т. е. диагностируется у 0,5–1,0 % населения и является самым распространенным типом гликогеноза. Если рассматривать данные по Тайваню отдельно, показатель заболеваемости — 1:33134. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови в Австрии распространенность БП — 1:8684. В Голландии частота выявления гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138 000, а формы БП с поздним началом — 1:57 000. Сегодня считается, что суммарная распространенность БП — 1:40 000.

Классификация. БП относится к гликогенозам — группе редких наследственных болезней нарушения метаболизма гликогена, связанных с изменением нескольких ферментов, вовлеченных в синтез и распад гликогена. К клиническим проявлениям болезни относятся патологические накопления гликогена и продуктов его метаболизма в клетках. Сегодня выделяют 8 основных типов гликогенозов. БП относится к гликогенозу II типа, связанному с недостаточностью лизосомной α -1,4-глюкозидазы, приводящей к избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры в сердце, скелетных мышцах, печени, мозге.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевание относится к классу IV — болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ, E74.0 — болезни накопления гликогена.

Всех пациентов с гликогенозом II типа независимо от дебюта отличает неуклонно прогрессирующий характер течения болезни. Продолжающееся отложение гликогена в тканях-мишенях нарушает их функцию и, в конечном итоге, приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного. БП характеризуется полиорганной патологией, но в зависимости от времени манифестации частота вовлечения тех или иных органов и систем различна.

Попытки классификации БП в зависимости от возраста дебюта с выделением младенческой формы с манифестацией на первом году жизни (с подразделением на раннюю, позднюю младенческие формы, форму с кардиомиопатией и без нее и т. п.), детской, ювенильной и взрослой не нашли единодушной поддержки специалистов.

Сегодня с учетом единого патогенеза гликогеноза II типа выделяют только 2 варианта БП в зависимости от времени дебюта симптомов.

1. МБП, манифестирующая в период новорожденности или в младенческом возрасте до ≤ 1 года;

2. БП с поздним началом (БППН), возраст > 1 года.

Каждая из форм имеет свои особенности клинического течения, алгоритмов диагностики и тактики ведения пациентов.

МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии — мышечной гипотонией и слабостью, сердечной недостаточностью в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточностью на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушениями питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения размера языка, увеличением печени. Смерть при МБП чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.

БППН отличается от МБП более мягкими клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии (поражение сердца крайне редко) и поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры. Обычно пациенты погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Летальность зависит от момента начала и последующего характера течения болезни и может наступить в детском, юношеском, взрослом или преклонном возрасте.

Более подробно клиническая картина выделенных форм БП рассмотрена ниже.

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой мальтазы (кислой α -глюкозидазы (КАГ)). Ген КАГ локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Сегодня идентифицировано более 300 мутаций этого гена, и их число постоянно растет (табл. 2).

Мутация гена приводит к снижению синтеза или полному отсутствию фермента КАГ, который относится к группе лизосомальных гидролаз. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патофизиология. Мутация в 2 копиях гена КАГ, кодирующего лизосомальный фермент КАГ, отвечающий за деградацию гликогена в лизосомах, приводит к разной степени дефицита фермента. МБП развивается при зна-

чительном снижении (обычно < 1 % в культуре кожных фибробластов (ККФ)) или полном отсутствии активности фермента КАГ. Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат, участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления).

Таблица 2. Наиболее распространенные мутации при БП

Генотип	Регион
'IVS1-13T>G (с.-32-13T>G)	Европа
Asp645Glu (с.1935C>A)	Тайвань
Arg854X (с.2560C>T)	Африка, Карибские острова
del525T (с.525 delT)	Голландия
del exon 18	Голландия

Метаболизм гликогена происходит путем последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата и фермента гликогенфосфорилазы.

1. Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи. Поэтапное отщепление остатков глюкозы прекращается, когда до точки ветвления остается 4 мономера (реакция 1).

2. Реакция 2 заключается в переносе 3 оставшихся до точки ветвления глюкозных остатков на нередуцирующий конец соседней цепи при участии олигосахаридтрансферазы, удлиняя ее и таким образом создавая условия для действия фосфорилазы.

3. Реакция 3 происходит при участии фермента КАГ, что приводит к гидролитическому отщеплению глюкозного остатка в виде свободной глюкозы. В результате отщепления свободной глюкозы неразветвленный участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой. Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и ее перерастяжению, вплоть до разрушения.

При БП гликоген может накапливаться практически в любых тканях, при этом наблюдается преимущественное его накопление в различных органах и тканях, которое зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризмы и мальформаций, а также в клетках центральной и периферической нервной системы. При БППН,

в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП. На поздних стадиях БППН снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации, а также случайно выявляемые внутримозговые сосудистые мальформации чаще всего считаются признаками основного генетического дефекта.

Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования. Диагностика БП независимо от формы основана на оценке клинических симптомов, данных инструментальных и лабораторных обследований.

Клинические проявления младенческой формы болезни Помпе

Во всех случаях при подозрении на МБП обязательным является уточнение семейного анамнеза (ранние смерти в семье, гибель детей в раннем детском возрасте, необычные мышечные проявления, миопатии); с учетом развития полиорганной патологии показаны расширенные лабораторные и инструментальные обследования.

Первые признаки и симптомы МБП возникают уже на 2–3-м месяцах жизни. При осмотре на приеме у педиатра обнаруживаются мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость. Лицо ребенка приобретает характерный вид: рот приоткрыт, полость рта заполнена увеличенным языком (у 1/3 младенцев), мимика ослаблена. Мать жалуется на то, что ребенок стал плохо брать грудь, быстро устает при сосании, имеет пониженную массу тела. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный цианоз, акроцианоз, гипергидроз, стонущее дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», расширение границ относительной сердечной тупости, ослабление периферической пульсации, гепатомегалия, периферические отеки. В легких аускультативно определяются жесткое дыхание, часто — проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноэ; глухие тоны сердца, систолический шум над всей областью сердца, нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, желудочковая аритмия). Для МБП характерно развитие ателектазов легких у младенцев, в основном — в нижней доле левого легкого за счет сдавления главного бронха гипертрофированным сердцем; печень увеличена. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет гипертрофическую кардиомиопатию. При более

позднем дебюте МБП в анамнезе присутствуют частые респираторные инфекции.

При неврологическом осмотре обнаруживается выраженная задержка развития в виде нарушения формирования моторных навыков: снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, ребенок не держит голову, не переворачивается самостоятельно, не сидит. Слабость проксимальных мышц в положении лежа придает ребенку характерную «позу лягушки», при попытке поднять его за руки голова откидывается назад. При удержании ребенка на руке — типичный вид «вялого ребенка». Возможны избирательная гипертрофия и пальпаторная плотность мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлексy в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. В табл. 3 представлены основные симптомы МБП.

Таблица 3. Основные симптомы МБП по данным литературы

Клинический симптом	Частота, %
Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации	≤ 96
Кардиомегалия, кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность	≤ 95
Гепатомегалия	≤ 82
Макроглоссия	≤ 62
Трудности при вскармливании и снижение массы тела	≤ 50
Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции	30–40
Повышение уровня креатинкиназы (КК)	100
Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания	100

Достаточно часто к описанным выше изменениям присоединяются неспецифические нарушения в виде общего недомогания, раздражительности ребенка, повышенной потливости, рвоты и запоров. Редким, но настораживающим результатом основного метаболического дефекта является снижение слуха. В результате нарушения резорбции спинномозговой жидкости развивается гидроцефалия.

Клинические проявления болезни Помпе с поздним началом

МБП отличается относительной гомогенностью клинических проявлений, что нельзя сказать о БППН, это существенно затрудняет диагностику данной формы гликогеноза II типа. При одинаковом патогенезе МБП и БППН клинический спектр и тяжесть поражения различных органов и систем зависят от возраста

пациента. После относительно благополучного развития ребенка в младенчестве при наличии гликогеноза II типа болезнь может манифестировать в любом возрасте. Независимо от времени дебюта БППН у детей или взрослых заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер, с которым может не коррелировать выраженность мышечных и иных проявлений.

При манифесте БППН после первого года жизни (иногда в литературе эту форму БППН называют ювенильной, чтобы подчеркнуть, что болезнь манифестировала в детстве, но после первого года жизни) обнаруживается миопатический синдром, органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы вариационно, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

Основные симптомы, выявленные при осмотре пациента с БППН с дебютом в детском возрасте, могут уменьшаться с возрастом ребенка, за исключением поражения скелетной и дыхательной мускулатуры (табл. 4).

Таблица 4. Основные клинические симптомы детской формы БППН по данным литературы

Клинический симптом	Частота, %
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц (у детей постарше), гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка	30–90
Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	25–40
Повышение уровня КК	100
Умеренная гепатомегалия	≤ 16
Кардиомегалия, кардиомиопатия (менее выраженная, чем при дебюте до 1 года жизни)	0–12
Макроглоссия	≤ 4
Сонливость, утомляемость	≤ 8
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	9–25
Нормальное психоречевое развитие, сохранный интеллект	96

Следует отметить, что в 95 % случаев уровень сывороточной КК при БП повышается в 2–10 раз, особенно при МБП (≥ 2000 Ед/л). По данным литературы, активность сывороточной КК обратно пропорциональна возрасту ($\rho = -0,71$, $p < 0,001$), длительности болезни ($\rho = -0,45$, $p < 0,001$) и атрофии мышц ($\rho = -0,53$, $p < 0,001$).

Родители часто неправильно оценивают состояние ребенка, считая его «ленивым» и не обращаются к специалисту. В последующем у ребенка развивается нарушение осанки, появляется гиперлордоз, сколиоз, походка становится вперевалку (по типу «утиной»). Мышцы ног и тазового пояса поражаются больше, чем мышцы плечевого пояса. У детей часто развивается регионарная псевдогипертрофия мышц спины, а также симптомы ригидного позвоночника. Прогрессирование болезни приводит к нарушениям дыхания, обычно в форме ночных гиповентиляций, частых простудных заболеваний и аспирационной пневмонии. Ребенок может предъявлять жалобы на головную боль; в поведении отмечается быстрая утомляемость и снижение устойчивости к привычным нагрузкам, в основном к бегу и активным играм. Слабость мимических мышц, умеренный птоз (часто асимметричный), увеличение языка, снижение сухожильных рефлексов и остеопения также должны насторожить в отношении наличия у ребенка БППН. У детей постарше при БППН в отличие от младенцев кардиомиопатия встречается значительно реже, и практически никогда заболевание не проявляется патологией со стороны сердца.

БППН характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, различным возрастом появления первых очевидных признаков и симптомов, разной скоростью прогрессирования болезни и выраженной слабостью мышц. При одинаковом генотипе возраст начала заболевания может быть разным и отличаться по всем перечисленным выше проявлениям.

Показано, что первые признаки БППН, которые субъективно не рассматривались пациентом как отклонение от нормы, в 76 % случаев касались трудностей при занятиях спортом (пациенты плохо бегали, не могли подтянуться на турнике), 28 % больных быстро уставали при ходьбе по лестнице, 20 % испытывали затруднения при вставании с низкого стула, 17 % уставали при обычной ходьбе и 11 % не могли встать из положения лежа на спине без помощи рук.

Таким образом, при подозрении на БП у взрослого пациента необходимо детально выяснить особенности двигательного развития в детском и юношеском возрасте.

Слабость мышц — основная жалоба у взрослых пациентов с БППН, обнаруживаемая в 93 % случаев. По паттерну распределения мышечной слабости отмечается несколько меньшая вариационность между больными. В большинстве случаев максимальная слабость касается параспинальных мышц и мышц передней стенки живота, проксимальных отделов ног и плечевого пояса. Слабость проксимальных отделов преобладает над снижением силы в дистальных мышцах (если таковая наблюдается). Более того, в случае обнаружения слабости мышц конечностей и ее оценки через 1 год после первого осмотра больного прогрессирующее снижение мышечной силы отмечено больше для ног,

чем для рук. В среднем сила мышц ног уменьшается на 7,1 %, рук — на 4,0 %. По характеру распределения мышечной слабости разные авторы отмечают следующие закономерности. Описаны большее симметричное вовлечение отводящих мышц бедер и ягодиц при относительной сохранности мышц сгибателей бедра, относительная сохранность мышц бедер по сравнению с мышцами тазового пояса и слабостью мышц разгибателей бедра. На ранних стадиях болезни изменения в мышцах могут проявляться только походкой по типу «утиной» с гиперлордозом поясничного отдела. Слабость мышц плечевого пояса чаще обнаруживается при тестировании и носит диффузный характер. Пациенты могут не предъявлять жалоб на изменение силы мышц предплечья и кисти даже на далеко зашедших стадиях болезни, когда признаки первично-мышечного поражения по типу «миопатии поясов» становятся очевидными. Достаточно часто слабость и изменение объема (атрофии) мышц плечевого пояса могут быть асимметричными, что может проявляться в отставании лопатки от грудной клетки (крыловидной лопатки) только с одной стороны или значительной асимметрии данного симптома.

Как уже говорилось выше, параспинальные мышцы и мышцы передней стенки живота могут поражаться на самых ранних стадиях БППН, что приводит к быстрой утомляемости, снижению переносимости стандартных нагрузок как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Важно выявить нарушение дыхательной функции вследствие слабости мышц диафрагмы и межреберных мышц. До 1/3 взрослых пациентов с БППН имеют нарушения со стороны дыхательной системы.

Рекомендуется тестирование мышц разных групп с выполнением простых заданий (табл. 5), по результатам которых можно со значительной вероятностью обосновать необходимость обследования пациента на наличие БППН.

На основании собранного анамнеза и осмотра пациента крайне важно выделить настораживающие симптомы БППН:

- слабость мышц передней стенки живота;
- слабость параспинальных мышц (лордоз, кифоз, сколиоз);
- слабость ягодичных мышц и трудность удержания равновесия при вставании;
- сохранность силы четырехглавых мышц при слабости мышц других отделов;
- слабость сгибателей шеи;
- слабость диафрагмы, одышка;
- слабость мышц языка;
- слабость мимических мышц, особенно асимметричная;
- относительно невысокие показатели КК при наличии миопатического синдрома;
- утренняя головная боль, тахикардия, дневная сонливость, необычная утомляемость;
- случайно выявленные (асимптомные) мальформации сосудов головного мозга.

Дифференциальная диагностика

Сложность диагностики БППН определяется отсутствием специфических клинических симптомов, характерных для большинства нервно-мышечных болезней, а также разнообразием их сочетания, временем появления и тяжести в процессе развития болезни. Дифференциальная диагностика МБП включает все заболевания, основным клиническим проявлением которых является синдром «вялого ребенка». Перечень основных заболеваний, входящих в дифференциальный диагноз при БППН, представлен в табл. 6.

Диагностика болезни Помпе

Принципы постановки диагноза «гликогеноз II типа» в целом одинаковы для МБП и БППН и на-

Таблица 5. Тестирование мышц на наличие БППН (по Hagemans, 2005)

Задание	Число пациентов, выполнивших задание, %		
	задание выполнено без труда	задание выполнено с трудом	задание не выполнено
Поднять руки над головой	55	29	16
Принять вертикальное положение из положения наклонившись вперед	14	45	41
Встать с низкого стула	12	53	35
Встать без помощи рук из положения лежа на спине	8	37	55
Подпрыгнуть на месте	6	29	65
Ходьба вверх/вниз по лестнице	2	57	41
Поднять ноги в положении лежа	2	43	55
Подняться с корточек	2	22	76

Таблица 6. Основные заболевания, рассматриваемые при дифференциальной диагностике БППН

Тип нарушения	Диагноз	Основной схожий симптом
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофиопатии (миодистрофия Дюшенна, Беккера) Миофибриллярная миопатия Миотоническая дистрофия II типа Плечелопаточная миодистрофия Болезнь Данона Х-сцепленная миопатия Лице-лопаточно-конечностная мышечная дистрофия	Прогрессирующая слабость мышц пояса, нижних конечностей, крыловидные лопатки, крампи, повышение уровня КК
Воспалительная миопатия	Полимйозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение уровня КК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержевая миопатия Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КК, наличии скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогенозы типов IIIa, IV, V и VII Болезнь Мак-Арда (поздняя форма) Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение уровня КК
Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии 1-го и 3-го типов Булбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение уровня КК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения Гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта—Итона	Нарушение дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение уровня КК	Неустановленный диагноз	Повышение уровня КК

правлены на обнаружение измененной активности соответствующего фермента.

Часто диагностика МБП начинается с выявления кардиомегалии, дыхательной недостаточности, миопатического синдрома и дисфункции желудочно-кишечного тракта, т. е. с выяснения причины, обуславливающей обративший на себя внимание синдром.

Рекомендуемые исследования при МБП.

1. Клинически: осмотр педиатра (в младенческом и детском возрасте), невролога, кардиолога.

2. Инструментальное исследование:

- нервно-мышечной системы (стимуляционная и игольчатая электромиография);
- сердца (рентгенограмма грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ));
- легких (рентгенограмма грудной клетки, пульсоксиметрия, капнография, полисомнография). Оценка функции внешнего дыхания обязательна в положении стоя и лежа с определением разницы в показателях;
- желудочно-кишечного тракта (ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы).

3. Лабораторная диагностика: биохимический анализ крови с определением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), сывороточной креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Анализ активности КАГ по сухому пятну крови.

4. Анализ мышечного биоптата (по показаниям):

- гистологическое исследование;
- иммуногистохимическое исследование;
- электронная микроскопия.

5. Генетические методы исследования (ДНК-анализ).

Перечисленные клинико-инструментальные методы исследования необходимы для диагностики и дифференциальной диагностики миопатических синдромов у пациентов, в том числе у детей в возрасте до 1 года.

Лабораторная диагностика, подтверждающая болезнь Помпе

Диагноз БП обязательно должен быть подтвержден лабораторными методами. «Золотым стандартом» диагностики БП является определение активности фермента КАГ в тканях, которая у пациентов с МБП не превышает 1 % от нормы, а у больных с БППН может составлять до 30 %. Выявлена корреляция между степенью тяжести заболевания и активностью фермента. При этом биохимическая подтверждающая диагностика БП представляет определенные трудности. Это связано с наличием в лейкоцитах периферической крови фермента нейтральной мальтазы, близкого по своей субстратной специфичности к КАГ. Присутствие этого фермента может искажать значения активности КАГ и приводить к ложноотрицательным результатам, поэтому иногда рекомендуют в качестве

ткани для исследования использовать ККФ или биоптат мышечной ткани, в которых нейтральная мальтаза не экспрессируется. В последние годы применяют тест с добавлением ингибитора нейтральной мальтазы, что позволяет измерять активность только КАГ.

Наиболее удобным современным методом остается определение активности ферментов в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. В табл. 7 представлены рекомендуемые подходы по определению активности КАГ в различных тканях.

Методы молекулярно-генетического анализа могут быть полезны в качестве дополнительного теста при подтверждающей диагностике БП, если недоступен биологический материал пробанда, а также для пренатальной и преимплантационной диагностики. Однако, поскольку в гене *КАГ* описано большое число уникальных мутаций, а также полиморфных вариантов, могут возникнуть трудности в интерпретации впервые выявленных изменений нуклеотидной последовательности.

Согласно рекомендациям международной группы экспертов для подтверждения лабораторного диагноза БП после выявления снижения активности фермента в образце крови необходимо провести повторное определение активности фермента в другом образце биологического материала (мышечной ткани, ККФ), а для биохимического диагноза — ДНК-анализ.

Отметим, что клинический диагноз БП — прежде всего фенотипический и основывается на клинической картине заболевания в сочетании с лабораторным подтверждением снижения или отсутствия активности КАГ.

Лечение пациентов с болезнью Помпе

Современное лечение БП заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной человеческой КАГ.

Единственным препаратом для патогенетической ФЗТ при БП является алглюкозидаза альфа, зарегистрированная в России как Майозайм.

Препарат Майозайм (Код АТХ: A16AB07) — рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Он выполняет активность лизосомальной КАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов. Показан для долговременной ФЗТ у больных всех возрастов с подтвержденным диагнозом БП.

На данный момент эффективность и безопасность Майозайма оценены в клинических испытаниях как у детей, так и у взрослых. Законченные и опубликованные исследования по лечению БП были проведены с участием более 500 больных. Безопасность и хорошая переносимость терапии алглюкозидазой альфа подтверждены клиническими наблюдениями на протяжении более 10 лет с участием свыше 1800 пациентов.

Таблица 7. Определение активности КАГ в различных тканях

Образец биологического материала	Характеристика теста, требование к транспортировке биологического материала
Пятно высушенной крови	Минимально инвазивный тест, требуется небольшой объем образца, может применяться для массового и селективного скрининга на БП Транспортировка образца при нормальной температуре в течение нескольких дней Фермент сохраняет активность несколько месяцев при температуре +4 °С
Лейкоциты периферической крови	Минимально инвазивный тест, требуются образцы цельной крови в гепаринизированной пробирке. Необходимо применять ингибитор MGA Транспортировка образца при температуре от 0 до +4 °С в течение ≤ 24 ч
Фракция лимфоцитов	Минимально инвазивный тест, требуются образцы цельной крови в гепаринизированной пробирке. Необходимо выполнение дополнительного этапа — выделение лимфоцитов, требующее определенного опыта работы Транспортировка образца при температуре от 0 до +4 °С в течение ≤ 24 ч
ККФ	Инвазивный тест. Обеспечивает надежный анализ фермента КАГ. Не требует применения ингибитора MGA Необходимы 2–4 нед для получения ККФ Ограниченное число лабораторий имеет возможности для культивирования клеток
Биоптат мышечной ткани	Инвазивный тест, выполняется только в условиях стационара. Обеспечивает надежный анализ фермента КАГ. Возможно проведение гистологического исследования для дифференциальной диагностики БП и других миопатий Ограниченное число лабораторий имеет возможности для исследований мышечной ткани

Препарат выпускается во флаконах, количество лиофилизата в которых эквивалентно 50 мг активного вещества. Вводится внутривенно капельно в дозировке 20 мг/кг массы тела пациента.

ФЗТ позволяет сохранить жизнь пациентам с БП, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться наиболее хороших клинических исходов. Доказано, что применение ФЗТ при МБП уменьшает риск смерти на 99 %, а необходимость инвазивной вентиляции легких — на 92 %. Своевременное назначение терапии алглюкозидазой альфа вызывает обратный ход кардиомиопатии у пациентов с МБП, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы. Терапия пациентов с БППН препаратом Майозайм замедляет прогрессирование болезни, улучшая состояние костно-мышечной системы и стабилизируя состояние дыхательной системы, удлиняет период жизни пациентов до наступления необходимости в вентиляции легких и потребности в кресле-коляске.

В связи с этим как можно более раннее начало ФЗТ алглюкозидазой альфа и отсутствие перерывов в лечении является жизненно важной мерой, которая позволит предотвратить раннюю инвалидизацию, снизить риск смерти больных и их перехода на инвазивную вентиляцию легких, улучшит социальную адаптацию пациентов, значительно повысит качество их жизни и функциональную независимость.

При наличии подтвержденного диагноза БП независимо от возраста больного патогенетическая терапия алглюкозидазой альфа должна быть начата незамедлительно. Жизненная важность раннего начала терапии подчеркнута во всех международных рекомендациях по лечению БП.

Ведение пациентов с БП предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (особенно специалистов по нервно-мышечным болезням), генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Особенности ведения пациентов с младенческой формой болезни Помпе

Пациентам с МБП жизненно важно немедленное назначение ФЗТ при установлении диагноза.

Особенности проведения ФЗТ при МБП:

- не кормить ребенка за 3–4 ч до проведения инфузии (предупреждение аспирации, возможное проведение реанимационных мероприятий);
- разведение препарата в минимальном объеме;
- введение препарата при первых инфузиях должно проводиться в центральный венозный катетер или если препарат вводится в периферический венозный катетер необходимо иметь 2 доступа, в дальнейшем рекомендуется установка инфузионной порт-системы;
- инфузии с ограниченной скоростью (повышение на 0,5–1 мл/ч каждые 30–60 мин) с учетом высокого риска декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии;
- проведение первых 3 инфузий в отделении реанимации и интенсивной терапии с участием реаниматолога. нахождение в данном отделении в течение 3–6 ч после завершения процедур;
- инсуффляция увлажненного кислорода через маску;
- мониторинг витальных функций по прикроватному монитору (частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), сатурация) во время проведения инфузии или по показаниям (зависит от тяжести состояния).

Мониторирование пациента с МБП должно включать контроль:

- **сердечно-сосудистой системы.** Ребенок с МБП в процессе всего периода лечения нуждается в наблюдении кардиолога, первоначально — в условиях стационара, а при стабилизации состояния — по показаниям, но не реже 1 раза в 3 мес. Сроки пребы-

вания в стационаре зависят от тяжести состояния больного. Уход носит индивидуальный характер:

- проведение ЭКГ в стационаре обязательно (при необходимости суточное мониторирование ЭКГ в целях своевременного выявления нарушений ритма сердца). В последующем при улучшении или стабилизации состояния выполнять ЭКГ нужно ежемесячно первые 3 мес или чаще по показаниям, далее — каждые 3 мес или по показаниям,
- ЭхоКГ-контроль каждые 7–14 дней в первые 12–24 нед ФЗТ (контроль транзиторного снижения сократимости миокарда, которое может сопровождаться нарастанием проявлений сердечной недостаточности и требует коррекции симптоматической терапии), далее — ежемесячно или по показаниям. По достижении ребенком 1 года ЭхоКГ выполняется 1 раз в 3 мес или по показаниям,
- контроль уровня натрийуретический гормон В-типа NT-proBNP каждые 3 мес или по показаниям до достижения ребенком 1 года, далее выполняется 1 раз в 3–6 мес или по показаниям,
- строгий ежедневный контроль объема потребляемой жидкости (ограничение объема до 2/3 от физиологической потребности), контроль питания, парентеральной инфузионной терапии в целях предупреждения перегрузки или обезвоживания,
- применение препаратов для лечения сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, диуретики, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Назначение антиаритмических препаратов разных классов с учетом высокой аритмогенности миокарда. Важно: некорректное использование препаратов может усугубить состояние больного;
- **дыхательной системы.** При каждом осмотре пациента необходима оценка респираторного статуса (характер и частота дыхания при бодрствовании и во время сна, ведение родителями пациента респираторного дневника):
- оценка легочной функции и газообмена при установлении диагноза, каждом визите пациента и изменении клинического состояния (присоединении вирусной инфекции). Проведение рентгенограммы грудной клетки при установлении диагноза и по показаниям,
- полисомнография после установления диагноза и по клиническим показаниям (выявление и профилактика апноэ во сне),
- при необходимости (скопление секрета, рефлюкс) санация верхних дыхательных путей,
- микробиологическое исследование трахеального аспирата для оценки микробного статуса и необходимости проведения антибактериальной и/или противогрибковой терапии,
- оценка функции внешнего дыхания во время сна и/или бодрствования при появлении и/или на-

растании жалоб на усталость, возникновении периферического цианоза, апноэ во сне, падении жизненной емкости легких ниже 40–50 %, уменьшении сатурации и неэффективности ее коррекции на фоне инсуффляций кислорода у детей раннего возраста,

- неинвазивная кислородная поддержка (создание положительного давления) при развитии гипоксемии, обструктивном синдроме,
- лечение любых инфекций дыхательных путей должно носить агрессивный характер, назначение антибактериальной терапии проводится в максимальных терапевтических дозировках,
- обучение родителей пользованию небулайзером, отсосом;

• **желудочно-кишечного тракта:**

- контроль роста и массы тела еженедельно, ежемесячно, ежеквартально,
- включение в рацион питания специализированных высококалорийных и высокобелковых, антирефлюксных смесей,
- зондовое или совмещенное пероральное и зондовое кормление при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания,
- назодуоденальное зондовое кормление при сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации,
- оральная стимуляция, сосание соски, гимнастика для поддержания нормального развития навыков глотания и устной речи;

• **скелетно-мышечной системы:**

- поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза),
- при проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных нагрузок. Регулярно – физиотерапевтические процедуры, массаж, лечебная физкультура, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). По показаниям – занятия с логопедом, сурдологом,
- применение препаратов кальция, магния, витамина D.

Осмотр невролога с оценкой моторных возможностей и нервно-психического развития ребенка (по шкале Альберта моторного развития младенцев (Приложение 1)) проводится каждые 3–6 мес для детей в возрасте до 5 лет и ежегодно для более старших пациентов. Тестирование слуха должно выполняться ежегодно или по клиническим показаниям.

Общетерапевтические мероприятия при МБП:

- агрессивное лечение сопутствующих заболеваний, часто с эмпирическим назначением антибактериальной терапии;

- вакцинация по индивидуальному графику включает помимо вакцин в рамках национального календаря прививок, вакцину против респираторно-синцициальной инфекции, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину. Диагноз МБП не является противопоказанием для проведения вакцинации.

Особенности выполнения анестезиологических и хирургических мероприятий:

- консолидация хирургических процедур, требующих анестезиологического пособия;
- максимальное избегание интубации или минимизация длительности ее проведения.

Прогноз болезни зависит от возраста ее дебюта, количества вовлеченных систем организма, в том числе степени и тяжести поражения мышечного аппарата (скелетной, дыхательной, сердечной мускулатур), скорости прогрессирования, времени начала ФЭТ.

Особенности ведения пациентов с болезнью Помпе с поздним началом

По данным последних исследований, снижение минеральной плотности костей встречается у 67 % пациентов с БП. Остеопения и остеопороз обнаруживаются как при МБП, так и при БППН. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости в сочетании с остеопорозом могут приводить к переломам костей и позвоночника. Все пациенты с БППН независимо от степени обездвиженности (например, нуждающиеся в кресле-каталке) должны быть обучены мерам предосторожности для профилактики падения и переломов в быту. Обязательными являются ежегодные исследования минеральной плотности костей для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза. Пациенты с БП и члены их семьи должны быть информированы о всех последствиях неадекватного отношения к проблеме остеопороза. Следует настойчиво рекомендовать больному с нарушением походки и равновесия пользоваться вспомогательными предметами – тростью, ходунками, а при необходимости использовать механические средства передвижения (кресло-каталку и др.). Необходимо своевременно назначать препараты витамина D, кальция, бисфосфонатов по схемам, рекомендованным для общей популяции. Пациенты с БППН должны регулярно обследоваться эндокринологом. Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятий лечебной физкультурой под контролем информированного инструктора.

Ведение пациентов с БП с выявленными мальформациями или иной патологией сосудов головного мозга не должно отличаться от ведения пациентов без БП с аналогичными патологиями.

В табл. 8 представлен график необходимых обследований пациентов с диагностированной БП.

Таблица 8. График обследований пациентов с БП

Вид обследования	Все пациенты на момент начала ФЗТ	Пациенты в возрасте менее 5 лет			Пациенты в возрасте 5 лет и старше	
		частота обследования				
		каждые 3 мес	каждые 6 мес	каждые 12 мес	каждые 6 мес	каждые 12 мес
Клинический статус	×		×		×	
Измерение роста, массы тела, окружности головы у детей	×	×	×			×
Измерение АД, температуры тела	×					×
Анализ крови*	×		×			×
Анализ мочи**	×		×			×
Рентгенография органов грудной клетки	×		×			×
ЭКГ	×		×			×
ЭХоКГ	×		×			×
Аудиометрия	×			×		×
Оценка остроты зрения	×			×		
Оценка когнитивного статуса	×			×		
Оценка функции внешнего дыхания			×			×
Оценка моторного статуса по шкалам и тесту 6-минутной ходьбы***	×		×		×	
Оценка качества жизни						
Опросник SF-36	×					×
Роттердамская шкала инвалидности	×				×	
Шкала степени усталости	×				×	

*Анализ крови должен включать: АЛТ, АСТ, ЛДГ, КК (МВ-фракция), альбумин сыворотки, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, общий билирубин, сывороточный креатинин.

**Анализ мочи должен включать: креатинин мочи, белок, скорость клубочковой фильтрации.

***Используемые шкалы: шкала Альберта моторного развития младенцев (приложение 1), сила мышц по шкале Комитета медицинских исследований (приложение 2), шкала Скотта для оценки мышечного статуса (приложение 3), функциональные классы шкалы Виньоса (приложение 4), тест 6-минутной ходьбы (приложение 5).

Медико-генетическое консультирование, пренатальная и предимплантационная диагностика

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование в целях определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, для каждой беременности риск рождения ребенка с БП составляет 25 %. Возможно проведение пренатальной и предимплантационной

диагностики в специализированных диагностических лабораториях и медицинских центрах. Пренатальная диагностика выполняется молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

Приложение 1

Шкала Альберта моторного развития младенцев

число/месяц/год

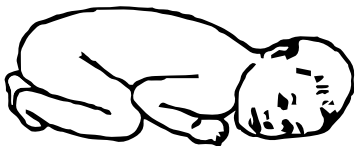
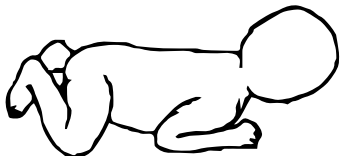
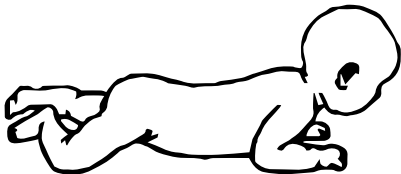
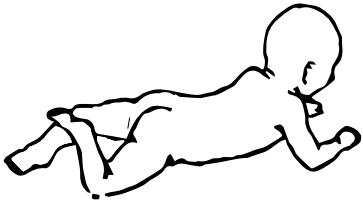
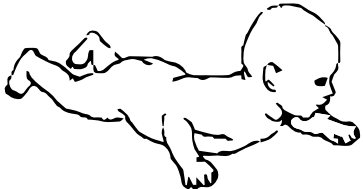
Фамилия, имя _____ Дата исследования _____/_____/_____
 Идентификационный номер _____ Дата рождения _____/_____/_____
 ФИО исследователя _____ Хронологический возраст _____/_____/_____
 Место проведения исследования _____ Скорректированный возраст _____/_____/_____

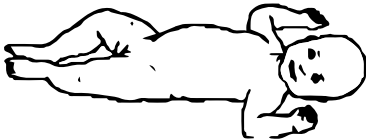
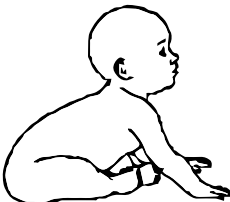
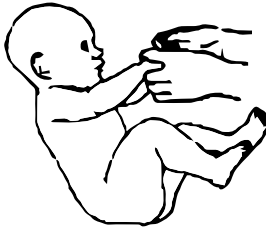
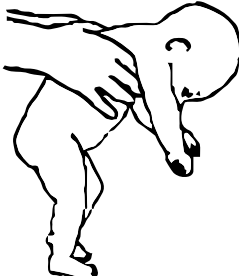
Поза	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по подшкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

Общий балл: _____ Процентиль: _____

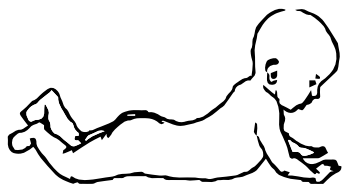
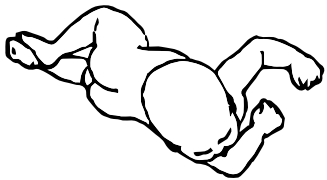
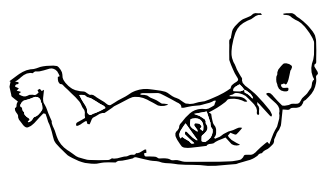
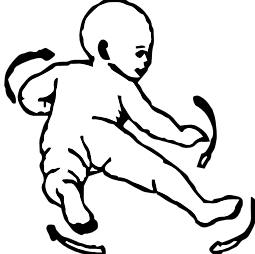
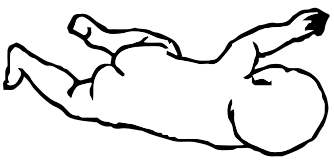
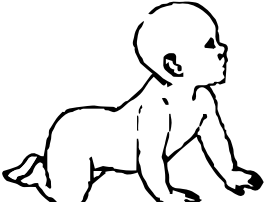
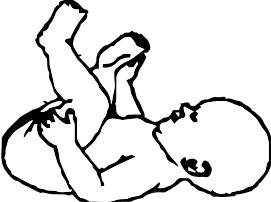
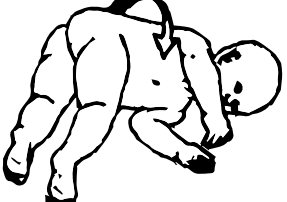
Примечания/рекомендации:

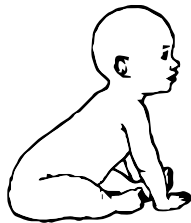
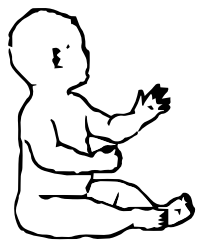
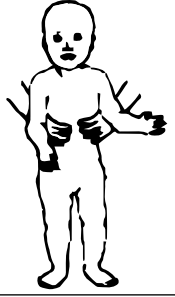
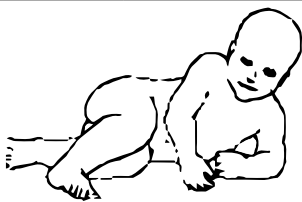
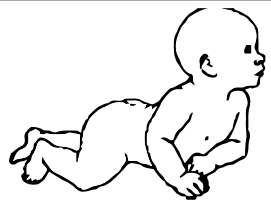
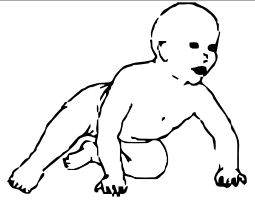
Шкала оценки моторного развития младенцев

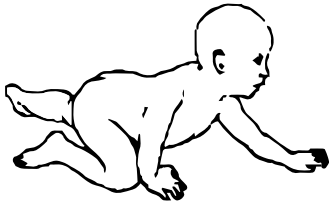
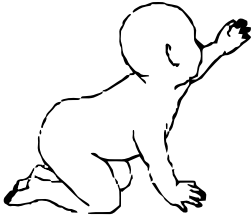
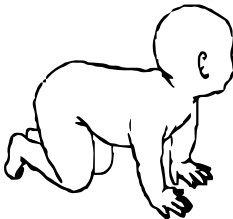
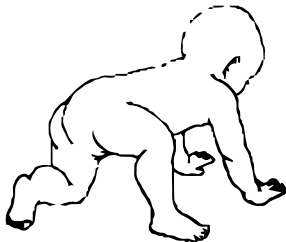
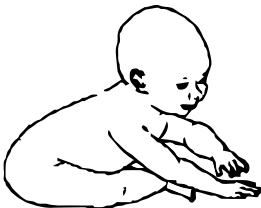
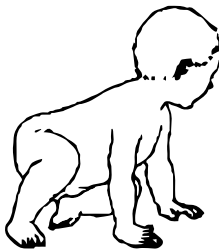
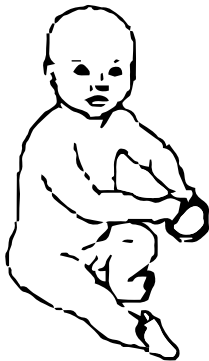
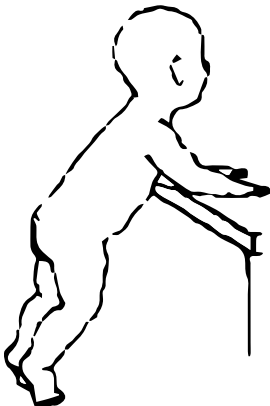
Вид движения		Описание движения
Положение на животе		Положение лежа на животе (1) Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения носа от поверхности
		Положение лежа на животе (2) Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем
		Положение на животе с опорой Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°
		Опора на предплечья (1) Поднимает и удерживает голову под углом $\geq 45^\circ$. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру
		Подвижность в положении на животе Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса тела
		Опора на предплечья (2) Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи
Положение на спине		Положение лежа на спине (1) Физиологическая флексия. Поворачивает голову, подносит руку ко рту. Беспорядочные движения руками и ногами

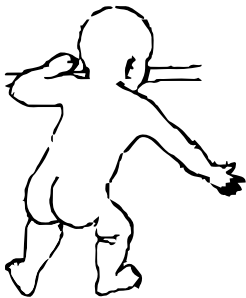
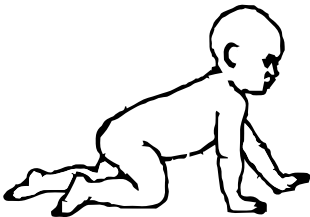
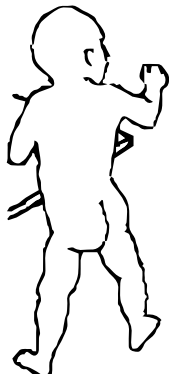
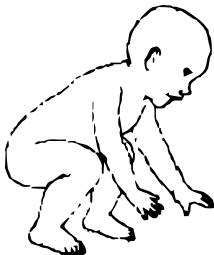
Положение на спине		Положение лежа на спине (2) Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс
		Положение лежа на спине (3) Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии
		Положение лежа на спине (4) Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии
		Поднесение рук к коленям Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц
Посадка		Посадка с поддержкой Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем
		Посадка с опорой на руки Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки
		Подтягивание в сидячее положение Подтягивает подбородок. Голова на одной линии с туловищем или впереди
Вставание		Опора на ноги с поддержкой (1) Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах

Вставание		Опора на ноги с поддержкой (2) Голова на одной линии с туловищем. Бедра находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами
------------------	---	--

Опора на вытянутые руки	Перекачивание из положения на животе в положение на спине без поворота	«Плавание»
		
Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса	Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое	Паттерн активности разгибателей
Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья	Переворот	Перекачивание из положения на животе в положение на спине с поворотом
		
Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой	Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища	Поворот туловища
Положение на четвереньках (1)	Поднесение рук к ступням	Перекачивание из положения на спине в положение на животе без поворота
		
Ноги согнуты, отведены и повернуты наружу. Поясничный лордоз. Удерживает положение	Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе	Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое

Перекачивание из положения на спине в положение на животе с поворотом	Активное вытягивание	Посадка без поддержки
		
Поворот туловища	Вытягивается, отталкиваясь ногами	Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать положение
Посадка с опорой на руки	Посадка без поддержки и без опоры на руки	Перенос веса в положении сидя без поддержки
		
Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища. Опирается на вытянутые руки	Не может оставаться в сидячем положении долгое время	Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении
Посадка без опоры на руки (1)	Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя	Вставание с поддержкой (3)
		
Руки не прижаты к телу. Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в сидячем положении	Сидит самостоятельно. Тянется к игрушке с поворотом туловища	Бедра находятся на линии плеч. Активный контроль туловища. Разнообразные движения ногами
Положение лежа на боку с опорой	Реципрокное ползание	Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя
		
Разобщенность ног. Неподвижность плеч. Поворот в пределах оси тела	Реципрокные движения рук и ног с поворотом туловища	Перемещается в данное положение и из него. Может принимать сидячее положение

Реципрокное ползание на четвереньках (1)	Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку	Положение на четвереньках (2)
		
Ноги отведены и повернуты наружу. Поясничный лордоз; перенос веса с одной стороны на другую с боковой флексией туловища	Тянется к предмету вытянутой рукой. Поворот туловища	Бедра выровнены под тазом. Уплотнение поясничного отдела
Модифицированное положение на четвереньках	Перемещение из положения сидя в положение на животе	Перемещение из положения сидя в положение на четвереньках
		
Перемещается в данное положение. Возможно продвижение вперед	Перемещается из положения сидя, чтобы лечь на живот. Подтягивается руками, ноги неактивны	Активно поднимает таз, ягодицы и ненагруженную ногу, чтобы встать в положение на четвереньки
Посадка без опоры на руки (2)	Подтягивание для вставания с опорой	Подтягивание для вставания/положение стоя
		
Положение ног варьирует. Легко перемещается из одного положения в другое	Отталкивается руками и выпрямляет колени	Подтягивается, чтобы встать, переносит вес с одной стороны на другую

Вставание с опорой с поворотом	Ходжение с опорой без поворота	Положение на одном колене
		
Поворот туловища и таза	Ходит с опорой в боковом направлении без поворота	Может вставать или перемещаться в данное положение
Контролируемое опускание из положения стоя	Реципрокное ползание на четвереньках (2)	Ходжение с опорой с поворотом
		
Контролируемое опускание из положения стоя	Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища	Ходит с опорой с поворотом
Самостоятельное стояние	Первые шаги	Вставание из модифицированного положения на корточках
		
Стоит самостоятельно в течение короткого времени. Уравновешивает реакции в ступнях	Ходит самостоятельно, передвигается быстро мелкими шагами	Перемещается из положения на корточках в положение стоя с контролируемой флексией и выпрямлением бедер и коленей

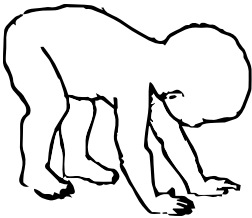
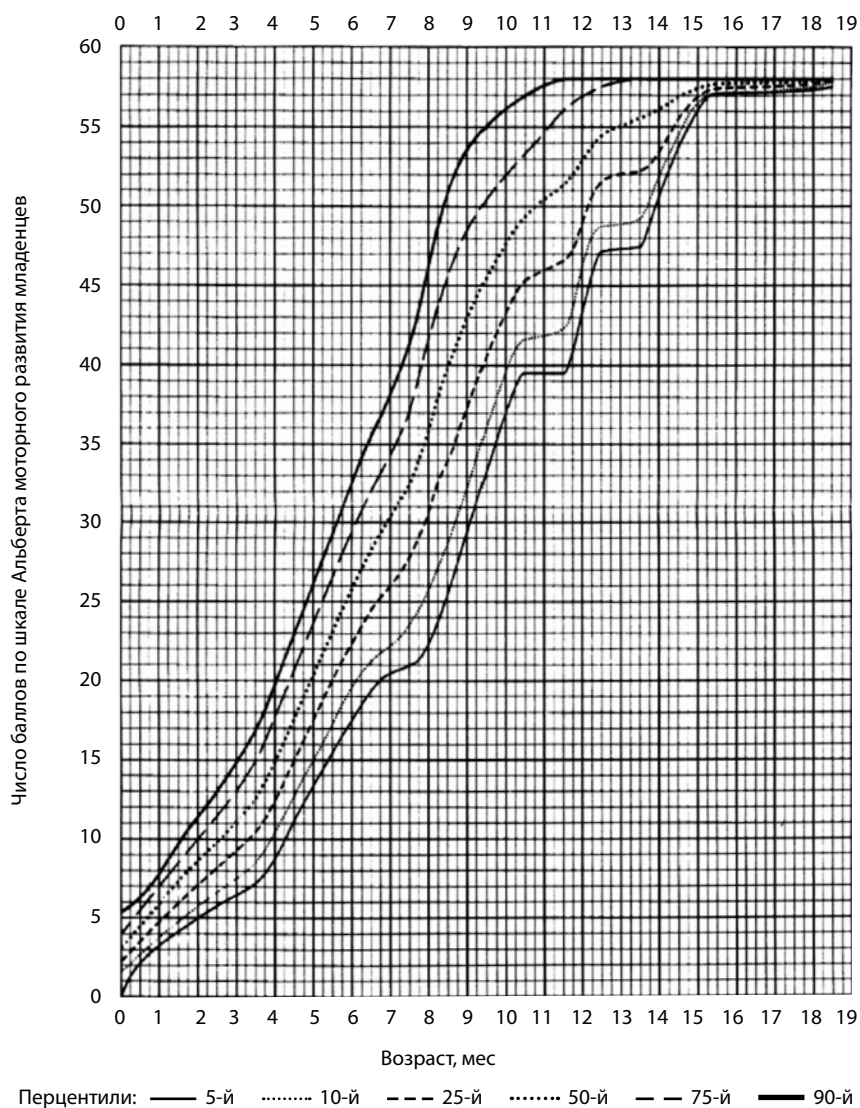
Вставание из опоры на четыре конечности	Самостоятельное хождение	Сидение на корточках
		
Быстро отталкивается ладонями, чтобы встать	Ходит самостоятельно	Сохраняет положение, уравнивая реакции в ступнях и положение туловища

График зависимости перцентилей от числа баллов по шкале Альберта моторного развития младенцев



Приложение 2

Сила мышц по шкале Комитета медицинских исследований

Балл	Оценка силы мышц
5	Нормальная сила
4	Способность поднимать конечность против небольшого сопротивления
3	Способность поднимать конечность, но не против сопротивления
2	Движения только в горизонтальной плоскости
1	Слабое сокращение мышц
0	Движения отсутствуют

Данная шкала позволяет оценить:

- силу исследуемых мышц на момент осмотра в баллах;
- динамику вовлечения отдельных мышц и мышечных групп;
- скорость прогрессирования миопатического процесса.

Шкала Скотта для оценки мышечного статуса

№	Вид движения пациента
1	Подъем головы
2	Поворот со спины на живот через правую сторону
3	Поворот со спины на живот через левую сторону
4	Поворот с живота на спину через правую сторону
5	Поворот с живота на спину через левую сторону
6	Садится (принимает сидячее положение)
7	Сидит
8	Встает (принимает положение стоя)
9	Стоит
10	Стоит на пятках
11	Стоит на носках
12	Стоит на правой ноге
13	Стоит на левой ноге
14	Прыгает на правой ноге
15	Прыгает на левой ноге
16	Встает со стула
17	Восходящий шаг правой ногой
18	Нисходящий шаг правой ногой
19	Восходящий шаг левой ногой
20	Нисходящий шаг левой ногой

Шкала Скотта используется для определения общего показателя двигательной активности. При осмотре пациента по таблице оценивается каждый вид движения при самостоятельном выполнении или с посторонней помощью. По результатам исследования присваиваются баллы: 2 балла — за каждое самостоятельно завершенное движение, 1 балл — если была оказана помощь и/или движение потребовало больших усилий, 0 баллов — если движение не выполнено. Далее производится подсчет суммы баллов. Максимальное количество баллов — 40, минимальное — 0.

Функциональные классы шкалы Виньоса

№	Возможность движения
1	Пациент имеет очевидное нарушение осанки и походки, но ходит и поднимается по ступеням без поддержки
2	Пациент ходит, но поднимается по лестнице с помощью перил
3	Пациент ходит, но поднимается по лестнице на 8 стандартных ступеней с помощью перил более чем за 25 с
4	Пациент ходит, но не может подниматься по лестнице
5	Пациент ходит без поддержки, но не может поднимать ногу для шага на ступени или не может вставать с кресла
6	Пациент ходит только в ортопедическом корсете
7	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, может управлять креслом и совершать все жизненно необходимые действия с кресла
8	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, но не может совершать все жизненно необходимые действия с кресла
9	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо только при поддержке. Может совершать минимум жизненно необходимых действий с кресла
10	Пациент не встает с кровати. Не может совершать жизненно необходимые действия без посторонней помощи

Оценка возможностей движения пациента проводится по 10 функциональным классам, представленным в таблице. По завершению исследования выставляется класс, который соответствует двигательной активности больного.

Тест 6-минутной ходьбы

Для теста 6-минутной ходьбы (6-minutes walking test) имеются следующие абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия напряжения и инфаркт миокарда давностью до 1 мес. Относительными противопоказаниями являются частота сердечных сокращений > 120 уд./мин в покое, систолическое АД > 180 мм рт.ст., диастолическое АД > 100 мм рт.ст. При стабильной стенокардии тест следует проводить с осторожностью на фоне приема антиангинальных препаратов по показаниям.

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

Тест необходимо немедленно прекратить в случае появления:

- 1) боли в груди;
- 2) непереносимой одышки;
- 3) крампи в ногах;
- 4) резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе;
- 5) чрезмерного потоотделения;
- 6) резкого изменения цвета кожных покровов (бледности).

Тест 6-минутной ходьбы проводится в хорошо знакомом пациенту помещении, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять ≥ 30 м с разметкой каждые 3 м, а также точками поворотов/разворотов.

Пациент должен идти с максимально возможной скоростью (но не бежать) в течение 6 мин. Оценивается расстояние в метрах, пройденное за 6 мин без вынужденных остановок.

Приложение 6

Шкала степени усталости

Нас интересует роль усталости в Вашей повседневной жизни. Пожалуйста, прочитайте следующие утверждения, затем выберите цифру, наиболее соответствующую Вашему текущему состоянию:

- 1 – абсолютно не согласен;
- 2 – скорее не согласен;
- 3 – частично не согласен;
- 4 – не могу сказать, что согласен или не согласен;
- 5 – частично согласен;
- 6 – скорее согласен;
- 7 – абсолютно согласен.

1. Моя мотивация снижается, когда я испытываю усталость	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
2. Физические упражнения усиливают мою усталость	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
3. Я быстро устаю (утомляюсь)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
4. Усталость ограничивает мои физические возможности	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
5. Усталость часто становится причиной моих проблем	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
6. Усталость не позволяет мне жить нормальной физической жизнью	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
7. Усталость затрудняет выполнение определенных действий и обязанностей	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
8. Моя усталость является одной из 3 главных причин неадекватности	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
9. Усталость создает трудности на работе, в семье или в социальной жизни	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7

Роттердамская шкала инвалидности

По каждому вопросу выберите ответ, лучше всего описывающий Ваше состояние на момент опроса.

Примечание к вопросам 1, 2. Перемещение из одного помещения в другое или вне помещения не обязательно подразумевает, что Вы можете ходить (например, Вы перемещаетесь в кресле-каталке).

1. Перемещение в помещении

Можете ли Вы перемещаться из одного помещения в другое, справляясь при этом с дверьми, коврами и скользкими поверхностями?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен перемещаться из одного помещения в другое;
- ☐ 2 – перемещаюсь из одного помещения в другое в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – большую часть времени самостоятельно перемещаюсь из одного помещения в другое, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – перемещаюсь из одного помещения в другое самостоятельно, без посторонней помощи.

2. Перемещение вне помещения

Можете ли Вы перемещаться вне помещения из одного места в другое, справляясь при этом с бордюрами и неровными поверхностями?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен перемещаться вне помещения;
- ☐ 2 – перемещаюсь вне помещения в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – большую часть времени самостоятельно перемещаюсь вне помещения, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – перемещаюсь вне помещения из одного места в другое самостоятельно, без посторонней помощи.

3. Использование кухни

Можете ли Вы приготовить и подать чай/кофе, доставать предметы из верхних и нижних кухонных шкафов, холодильника и т. д. (другие манипуляции на кухне также применимы)?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять никакие действия на кухне;
- ☐ 2 – способен выполнять только самые простые из указанных действий в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все действия на кухне.

4. Хозяйственные дела (в помещении)

Можете ли Вы выполнять такую работу по дому, как уборка пылесосом, мытье посуды, стирка, вытирание пыли и т. д.?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять никакие хозяйственные дела в помещении;
- ☐ 2 – способен выполнять только самые простые из указанных действий в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все хозяйственные дела в помещении.

5. Хозяйственные дела (вне помещения)

Можете ли Вы делать покупки, работать в саду, мыть машину и т. д.?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять никакие хозяйственные дела вне помещения;
- ☐ 2 – способен выполнять только самые простые из указанных действий в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все хозяйственные дела вне помещения.

6. Досуг (в помещении)

Можете ли Вы читать газеты, журналы или книги, пользоваться телефоном, заниматься каким-нибудь хобби (кроме спорта)?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять указанные действия;
- ☐ 2 – способен выполнять только самые простые из указанных действий в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все указанные действия.

7. Досуг (вне помещения)

Можете ли Вы ходить на вечеринки, в театр, кинотеатр, на концерты, в музеи, на встречи, заниматься спортом?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять указанные действия;
- ☐ 2 – способен выполнять только самые простые из указанных действий в основном с посторонней помощью;
- ☐ 3 – способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий, иногда нуждаюсь в посторонней помощи;
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все указанные действия.

Примечание к вопросу 8. При отсутствии водительских прав Вы можете считать это условие вопроса «выполненным», за исключением случаев, когда очевидно, что вождение автомобиля абсолютно невозможно в связи с Вашим заболеванием.

8. Способность водить автомобиль, ездить на автобусе, кататься на велосипеде

Можете ли Вы водить автомобиль, ездить на автобусе/метро, кататься на велосипеде?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен выполнять указанные действия;
- ☐ 2 – способен выполнять только одно из указанных действий (при необходимости с посторонней помощью);
- ☐ 3 – способен выполнять 2 действия из указанных (при необходимости с посторонней помощью);
- ☐ 4 – способен самостоятельно выполнять все указанные действия.

9. Работа/учеба

Можете ли Вы продолжать заниматься своей привычной (как до заболевания) работой/учебой?

- ☐ 0 – неприменимо;
- ☐ 1 – не способен заниматься привычной работой/учебой;
- ☐ 2 – способен частично заниматься адаптированной работой/учебой;
- ☐ 3 – способен частично заниматься привычной работой/учебой;
- ☐ 4 – способен заниматься привычной работой/учебой в полном объеме.

Использование шкал приложений 1–7 носит рекомендательный характер. В связи с низкой выявляемостью болезни Помпе в России валидизация данных шкал не проводилась.

Опросник SF-36. Оценка качества жизни (русскаяязычная версия, созданная и рекомендованная Международным центром исследования качества жизни)

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- 1 — отличное;
- 2 — очень хорошее;
- 3 — хорошее;
- 4 — посредственное;
- 5 — плохое.

2. Как бы Вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)?

- 1 — значительно лучше, чем год назад;
- 2 — несколько лучше, чем год назад;
- 3 — примерно так же, как год назад;
- 4 — несколько хуже, чем год назад;
- 5 — гораздо хуже, чем год назад.

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени (обведите одну цифру в каждой строке)?

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3

Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)?

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе (обведите одну цифру)?

- 1 — совсем не мешало;
- 2 — немного;
- 3 — умеренно;
- 4 — сильно;
- 5 — очень сильно.

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели (обведите одну цифру)?

- 1 – совсем не испытывал(-а);
- 2 – очень слабую;
- 3 – слабую;
- 4 – умеренную;
- 5 – сильную;
- 6 – очень сильную.

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому (обведите одну цифру)?

- 1 – совсем не мешала;
- 2 – немного;
- 3 – умеренно;
- 4 – сильно;
- 5 – очень сильно.

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(-ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(-ой) подавленным(-ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(-ой) и умиротворенным(-ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(-ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(-ей) духом и печальным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(-ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(-ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(-ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т. п. (обведите одну цифру).

- 1 — все время;
2 — большую часть времени;
3 — иногда;
4 — редко;
5 — ни разу.

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений (обведите одну цифру в каждой строке)?

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):111–7.
2. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet and Metab* 2011;103(1):1–11.
3. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71(Suppl 2):12–36.
4. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011;103(1):1–11.
5. Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012;54(8):4970–507.
6. Chien Y.H., Lee N.C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009;124(6):e1116–25.
7. Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45(3):319–33.
8. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):20–33.
9. de Vries J.M., van der Beek N.A., Hop W.C. et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:73.
10. Deegan P.B., Cox T.M., Waldek S. et al. Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency (Type II Glycogen Storage Disease/Pompe Disease). Available at: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Late_Onset_Pompe_Disease.pdf.
11. Gungor D., Krujushaar M.E., Plug I. et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):49.
12. Hagemans M.L., Winkel L.P., Hop W.C. et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005;64(12):2139–41.
13. Hirschorn R., Reuser A.J. Glycogen Storage Disease type II: Acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. By eds.: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. Pp. 3389–420.
14. Kishnani P.S., Corzo D., Leslie N.D. et al. Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66(3):329–35.
15. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8(5):267–88.
16. Llerena J.C., Horovitz D.M., Marie S.K. et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 2009;155(4):47–56.
17. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B., Bali D. et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease:

Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008;93(3): 275–81.

18. Muller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698–706.

19. Nicolino M., Byrne B., Wraith J.E. et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;11(3):210–9.

20. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252(8): 875–84.

21. Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Архипова Е.Н. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;(6):58–66.

22. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе — новый взгляд на проблему. *Фарматека* 2014;(1):29–32.

23. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М. и др. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(4):66–74.

24. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):62–8.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии

Н.А. Супонева¹, Е.С. Наумова², Е.В. Гнедовская¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2;

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) входит в структуру причин хронических полинейропатий у взрослых. Представлен алгоритм диагностики ХВДП у взрослых, который основывается на клинических и электрофизиологических критериях, предложенных Европейской федерацией неврологических обществ/периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System) в 2010 г. Рассмотрены принципы лечения больных ХВДП и место внутривенной иммунотерапии в современных терапевтических подходах, включая использование 10 % растворов.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, диагностика, алгоритм диагностики, лечение полинейропатии, внутривенный иммуноглобулин, внутривенная иммунотерапия, 10 % раствор иммуноглобулина, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy

N.A. Suponeva¹, E.S. Naumova², E.V. Gnedovskaya¹

¹Neurology Research Center, 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117218, Russia;

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is among the key reasons of chronic polyneuropathies in adults. Diagnostic algorithm of CIDP in adults is presented. Diagnosis of CIDP is based on clinical and electrodiagnostic criteria of European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System in 2010. Principles of CIDP treatment are discussed, including modern trends of standard and 10 % IVIG solutions.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diagnosis, diagnostic algorithm, treatment, intravenous immunoglobulin, IVIG, 10 % immunoglobulin solution, efficiency, safety

Общие сведения. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — одно из приобретенных аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы [1]. Распространенность ХВДП составляет в среднем 0,81–1,90 случая на 100 тыс. населения. По данным О.С. Левина, к ХВДП относятся около 5 % полинейропатий в целом, и более 20 % полинейропатий «неясного генеза» [2]. Мужчины болеют несколько чаще. ХВДП может встречаться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на взрослый возраст (средний возраст дебюта — 48 лет), при этом пациенты с ХВДП старше 50 лет имеют менее благоприятное течение болезни и недостаточный ответ на терапию [3].

В отличие от детей менее трети взрослых больных связывают появление первых симптомов ХВДП с ка-

кими-либо предшествующими событиями (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, гастроэнтерит, вакцинации, хирургические вмешательства и др.). Не исключено, что связь ХВДП с инфекционными процессами на самом деле более сильная, однако ее выявление осложняется тем, что пациенты часто не могут назвать точный период возникновения первых признаков заболевания. У женщин ХВДП нередко дебютирует на фоне беременности (обычно III триместр) или после родов, что, вероятно, объясняется состоянием физиологической иммуносупрессии в этот период. Более чем у половины больных ХВДП начинается незаметно, первые симптомы неспецифичны и часто недооцениваются врачами или самими пациентами.

Клинические проявления ХВДП. Как правило, первые жалобы пациентов с ХВДП связаны с нарушениями

чувствительности и мышечной слабостью в конечностях. Сенсорные нарушения преобладают в клинической картине только у 5–8 % больных. Чаще всего двигательный дефицит преобладает над чувствительным: появляются затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице, при вставании из положения сидя. Такие ограничения в повседневной жизни, как невозможность залезть в ванную, сложности при подъеме с низкого стула, дивана или унитаза, затруднения при подъеме на ступеньку автобуса, мотивируют пациента к обращению к врачу. Как правило, слабость мышц конечностей симметрична, распространяется по восходящему типу. По мере прогрессирования болезни нарушается мелкая моторика рук и возникают связанные с ней сложности с самообслуживанием. Больные постепенно теряют способность писать, передвигаться на большие расстояния, начинают использовать вспомогательные средства (трость, ходунки, кресло-каталка), нуждаются в посторонней помощи.

Поскольку ХВДП представляет гетерогенную группу хронических аутоиммунных полинейропатий, существует ряд атипичных форм, имеющих особенности клинических проявлений. В некоторых случаях возможно преимущественное вовлечение проксимальных отделов конечностей, преобладание симптомов в руках, асимметрия клинических проявлений (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная нейропатия, или синдром Льюиса–Самнера). Описаны изолированная дистальная (приобретенная дистальная демиелинизирующая симметричная), фокальная и сенсорная формы ХВДП.

В клинической картине типичных и атипичных форм ХВДП может наблюдаться тремор пальцев и кистей, а также поражение черепных нервов (чаще всего лицевого, глазодвигательного). Бульбарный синдром, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы при ХВДП встречаются редко (5–15 % случаев) [4]. Сухожильные рефлексы у больных ХВДП всегда угнетены. Атрофии мышц формируются отсрочено на фоне длительного течения болезни при отсутствии патогенетической терапии. Расстройства мочеиспускания могут наблюдаться у 5–25 % больных и связаны в основном с нарушением иннервации мочевого пузыря и арефлексией детрузора.

В ряде случаев в симптомокомплекс ХВДП входит нейропатический болевой синдром. Пациенты отмечают болезненные парестезии, чувство жжения, «ползание мурашек» в дистальных отделах рук и ног. Эти жалобы меняются по своей интенсивности в течение дня и, как правило, усиливаются вечером и ночью.

Характер течения ХВДП может быть прогрессирующим и рецидивирующим. В первом случае симптоматика развивается постепенно, с прогрессированием в течение 8 нед и более, иногда с эпизодами стабилизации состояния (28–74 % случаев). Рецидивирующее

течение проявляется наличием более 2 обострений с периодами улучшения (14–45 %), что также наблюдается в течение 8 нед и более. В качестве отдельной формы выделяется ХВДП с острым началом, которая дебютирует по типу синдрома Гийена–Барре, однако в дальнейшем появляются повторные ухудшения, став поводом для изменения диагноза и, соответственно, тактики лечения [5–8].

Диагностика ХВДП. Установление диагноза ХВДП – непростая задача, что объясняется как полиморфностью и неспецифичностью клинических проявлений заболевания в дебюте, так и недостаточной осведомленностью врачей поликлинического звена [9]. Для взрослой категории больных ХВДП характерными являются такие ошибочные первичные диагнозы, как дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, полинейропатия различного генеза (чаще всего указывается токсический, дисметаболический или неуточненный), артропатия, артроз, недостаточность артериального или венозного кровообращения нижних конечностей, дисциркуляторная энцефалопатия и др.

Большинство специалистов в области заболеваний периферической нервной системы пришли к консенсусному мнению, что ХВДП следует подозревать во всех случаях прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулонейропатии, характеризующейся рецидивирующим или прогрессирующим течением на протяжении более 2 мес [10]. Этот диагноз также можно предполагать у больных с полиневритическими расстройствами чувствительности, слабостью в проксимальных группах мышц, нарушением вибрационного и мышечно-суставного чувства, отсутствием сухожильных рефлексов без выраженных парезов. Настораживающим фактором является несоответствие тяжести неврологического дефицита тяжести сахарного диабета. Это позволяет отойти от сложившегося мнения, что при наличии у больного сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе его неврологическая симптоматика не требует поиска других причин.

Современные критерии диагностики ХВДП основаны на совокупности клинических и электрофизиологических данных. Приведенные в статье критерии диагностики были утверждены европейским сообществом специалистов в области воспалительных поражений нервной системы и могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике в нашей стране. Следует отметить, что такой клинический признак, как отчетливое улучшение состояния больного в ответ на иммунотерапию (кортикостероиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)), во многих случаях оказывает неоценимую помощь в установлении диагноза ХВДП.

Дополнительными тестами считаются анализ спинномозговой жидкости, магнитно-резонансная томография (МРТ) спинномозговых корешков и сплетений, биопсия нерва. В отличие от тщательной оценки

клинической картины, анамнеза и выполнения утвержденного протокола выполнение электромиографических (ЭМГ) исследований не является обязательным.

Клинические критерии диагностики ХВДП, предложенные Европейской федерацией неврологических обществ/Обществ периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) в 2010 г., представлены в табл. 1.

При соответствии данным критериям пациенту в обязательном порядке должно быть проведено ЭМГ-исследование. При этом в направлении необходимо указать: «подозрение на ХВДП», что предполагает обследование больного по расширенному протоколу.

Демиелинизирующий паттерн является ключевым в диагностике ХВДП и включает:

- увеличение дистальной латентности моторного ответа (М-ответа) и S-ответа;

Таблица 1. Клинические диагностические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Клинические критерии включения	
ХВДП	Характеристика
Типичная	Симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 мес
	Возможно поражение черепных нервов
	Хроническое прогрессирующее, ступенчатое или рецидивирующее течение заболевания
	Отсутствуют или снижены сухожильные рефлексы на руках и ногах
Атипичная	Наличие всех признаков типичной ХВДП, кроме того, что сухожильные рефлексы могут быть нормальными на интактных конечностях
	Выделяют 1 из перечисленных вариантов: • преимущественно дистальная форма (приобретенная дистальная демиелинизирующая симметричная); • асимметричная форма (синдром Льюиса—Самнера); • фокальная форма (вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетения, либо 1 или более периферических нервов на руке или ноге); • моторная форма; • сенсорная форма (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию, поражающую центральные отростки первичных сенсорных нейронов)
Клинические критерии исключения	
Болезнь Лайма Дифтерия Токсическое воздействие лекарственных препаратов, вызывающее развитие нейропатии Наследственная демиелинизирующая нейропатия Выраженные нарушения работы сфинктеров Диагноз мультифокальной моторной нейропатии IgM-моноклональная гаммапатия с высоким титром аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину Другие причины демиелинизирующей нейропатии, включая POEMS-синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому с поражением периферической нервной системы, амилоидоз	
Поддерживающие критерии ХВДП	
Исследование	Характеристика
Анализ ликвора	Повышение уровня белка при цитозе менее 10 лейкоцитов на 1 мм ³ (степень рекомендации А)
МРТ	Накопление контраста и/или гипертрофия в области конского хвоста, шейных или пояснично-крестцовых корешков либо плечевого или пояснично-крестцового сплетений (степень рекомендации С)
ЭМГ-исследование (сенсорное)	Наличие, по крайней мере, в 1 нерве: • нормальной амплитуды S-ответа икроножного нерва при нарушении амплитуды S-ответа срединного нерва (при исключении карпального туннельного синдрома) или сенсорной порции лучевого нерва; • CPV ≤ 80 % нижней границы нормы (или ≤ 70 % при амплитуде S-ответа ≤ 80 % нижней границы нормы); • нарушения соматосенсорных вызванных потенциалов при отсутствии заболеваний центральной нервной системы
Ответ на специфическую терапию	Объективное клиническое улучшение состояния в ответ на специфическую терапию (степень рекомендации А)
Биопсия нерва	Доказательства демиелинизации и/или ремиелинизации по данным электронной микроскопии или анализа расщепленных нервных волокон

Примечание. IgM — иммуноглобулин класса M; POEMS — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный протеин, кожные изменения; CPV — скорость распространения возбуждения; S-ответ — сенсорный ответ.

- значительное замедление СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов;
- изменение формы М-ответа с возникновением полифазных и/или псевдополифазных ответов;
- увеличение длительности М-ответа за счет повышения дисперсии, что особенно проявляется при регистрации в ответ на стимуляцию проксимальных точек периферического нерва;
- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной на 50 % и более;
- выраженные отличия показателей М-ответов и степени снижения СРВ на разных нервах или на разных участках одного нерва;
- выраженное увеличение латентности поздних ответов (F-волн) или их отсутствие в результате блока проведения на проксимальном отрезке или корешке нерва.

ЭМГ-исследование должно быть выполнено по определенным правилам, а полученные данные сопоставлены с электрофизиологическими критериями ХВДП (табл. 2). Необходимо, чтобы температура кожи в области ладони составляла не менее +33 °С, а в области наружной лодыжки — не менее +30 °С. Правила обследования пациента с подозрением на ХВДП заключаются в том, что тестирование сначала проводят на одной половине тела, при этом исследуют срединный, локтевой (стимуляция ниже локтя), малоберцовый (стимуляция ниже головки малоберцовой кости) и большеберцовый нервы. Если между результатами исследования и представленными критериями имеются несоответствия, тестирование выполняют на другой половине тела (исследуют те же нервы) и/или осуществляют двустороннюю стимуляцию локтевого и срединного нервов в области подмышечной впадины и в точке Эрба. Блок проведения по моторным волокнам локтевого сустава не учитывается, он считается вероятным при снижении амплитуды М-ответа при стимуляции в области запястья по сравнению с амплитудой в точке Эрба не менее чем на 50 %.

Следует обратить внимание, что первоначальный протокол обследования пациента с подозрением на ХВДП может включать 4 двигательных нерва. Однако чувствительность представленных критериев можно повысить путем расширения объема исследования до 5 и более двигательных нервов, стимуляции коротких ветвей плечевого сплетения, анализа чувствительных нервов. Если клинический диагноз ХВДП не вызывает сомнения, а полученные электрофизиологические данные не удовлетворяют соответствующим критериям, рекомендуется повторить ЭМГ-исследование через некоторое время [11].

Совокупность клинических и электрофизиологических данных позволяет установить диагноз ХВДП с большей или меньшей степенью вероятности, отне-

ся его в категорию достоверной, вероятной, возможной и ХВДП, ассоциированной с сопутствующими заболеваниями (табл. 3).

Диагноз ХВДП устанавливается методом исключения. Дифференциально-диагностический ряд включает различные заболевания (EFNS/PNS, 2010):

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- лимфома;
- остеосклеротическая миелома, РОEMS-синдром, синдром Кроу—Фуказа, болезнь Кастлемана;
- моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- хронический активный гепатит, гепатит С;
- воспалительные заболевания кишечника;

Таблица 2. Электрофизиологические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010)

Тип	Характеристика
I. Достоверный	По крайней мере, 1 из критериев, перечисленных ниже: а) увеличение дистальной латентности М-ответа при исследовании 2 двигательных нервов на ≥ 50 % от верхней границы нормы (для исключения синдрома запястного канала); б) снижение скорости проведения двигательного импульса по 2 нервам на ≥ 30 % от нижней границы нормы; в) увеличение латентности F-волн в 2 нервах на ≥ 30 % от верхней границы нормы (на ≥ 50 %, если амплитуда дистального М-ответа ≤ 80 % от нижней границы нормы); г) отсутствие F-волн в 2 нервах при амплитуде дистального М-ответа, равной ≥ 20 % от нижней границы нормы, а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве; е) частичный моторный блок проведения: снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на 50 % (при амплитуде дистального М-ответа, равной как минимум 20 % от нижней границы нормы) в 2 нервах, или в 1 нерве, а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве; ф) патологическая темпоральная дисперсия при исследовании как минимум 2 нервов (увеличение длительности проксимального М-ответа по отношению к дистальному на ≥ 30 %); г) увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом 1-го негативного пика и возвращением к изолинии последнего) при исследовании как минимум 1 нерва (срединный нерв $\geq 6,6$ мс, локтевой $\geq 6,7$ мс, малоберцовый $\geq 7,6$ мс, большеберцовый $\geq 8,8$ мс), а также наличие как минимум еще 1 признака демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве
II. Вероятный	Снижение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с дистальным на ≥ 30 % (за исключением заднего большеберцового нерва), если амплитуда дистального М-ответа ≥ 20 % от нижней границы нормы (в 2 нервах), или в 1 нерве и как минимум еще 1 критерий демиелинизации* хотя бы в 1 другом нерве
III. Возможный	Любой из признаков, перечисленных в критерии I, но выявленный только в 1 нерве

* Результаты исследования любого нерва удовлетворяют 1 любому критерию (а—г).

Таблица 3. Категории диагноза ХВДП

Диагностическая категория ХВДП	Необходимый критерий
Достоверная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий I; либо вероятная ХВДП + хотя бы 1 поддерживающий критерий; либо возможная ХВДП + не менее 2 поддерживающих критериев
Вероятная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий II; либо возможная ХВДП + хотя бы 1 поддерживающий критерий
Возможная	Клинически типичная или атипичная ХВДП + ЭМГ-критерий III
Ассоциированная с сопутствующими заболеваниями	Достоверная, вероятная или возможная ХВДП

- болезни соединительной ткани (волчанка, васкулиты и др.);
- трансплантация костного мозга и органов;
- демиелинизация центральной нервной системы;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- наследственная нейропатия;
- тиреотоксикоз.

В целях дифференциальной диагностики пациентам назначают исследование гликемического профиля, содержания гликированного гемоглобина, биохимический анализ крови, иммуноэлектрофорез белков сыворотки, определение белка Бенс-Джонса в моче, иммунологические тесты для исключения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, исследование уровня гормонов щитовидной железы, ревматического фактора, С-реактивного белка.

У взрослых больных возникает необходимость дифференцировать медленно прогрессирующее течение полинейропатии и наследственную патологию. В типичных случаях исключаются наследственные формы моторно-сенсорной полинейропатии типов 1A, 1B, X, обусловленные мутациями в генах *PMP22*, *P0* и коннексине 32. Асимметрия клинических проявлений может стать основанием для исключения наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления (мутация в гене *PMP22*).

Обнаружение секрета аномальных Ig при иммуноэлектрофорезе требует проведения комплексного гематологического обследования пациента для исключения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (миеломная болезнь, секретирующие лимфомы, POEMS-синдром и др.). Если моноклональная секрета IgA или IgG носит доброкачественный характер, диагностируется ХВДП, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неопределенного значения. При доброкачественной секрете IgM устанавливается диагноз IgM-парапротеинемической демиелинизи-

рующей полинейропатии с антителами к миелинассоциированному гликопротеину или без них [12, 13].

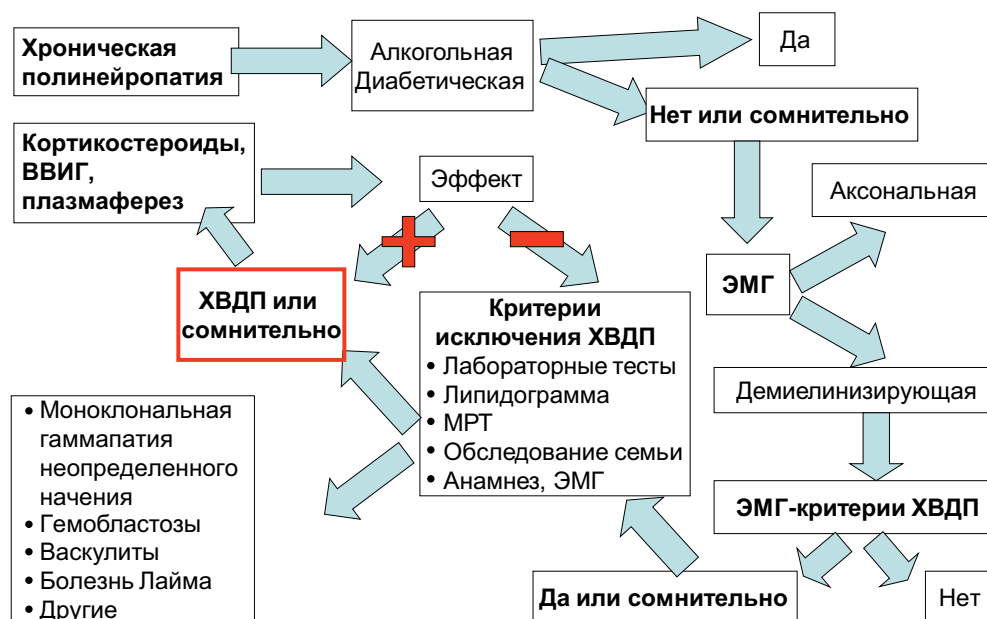
Анализ спинномозговой жидкости при подозрении на ХВДП в настоящее время выполняется редко, так как данная процедура предполагает госпитализацию, притом, что подавляющее большинство диагностических тестов проводятся амбулаторно. В классическом варианте этот анализ выявляет повышение уровня белка при нормальном цитозе и белково-клеточную диссоциацию. Однако этот признак не облигатный — по данным разных авторов, в 62–100 % случаев наблюдается концентрация белка в спинномозговой жидкости ≥ 45 мг/дл. Важным является наличие нормального содержания клеток, поскольку при цитозе ≥ 50 клеток в 1 мм^3 необходимо в первую очередь исключить у больного ВИЧ-инфекцию и нейроборрелиоз.

Дополнительную информацию может дать обнаружение при МРТ утолщенных спинномозговых корешков и/или плечевых или поясничных сплетений, накапливающих контраст, что свидетельствует о воспалительных изменениях в данных структурах.

В последние годы для визуализации нервов и их изменений наряду с МРТ предложено использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) [14–17]. Каждый из методов, являясь вспомогательным инструментом изучения периферических нервов, имеет свои достоинства и недостатки. Доступность и низкая себестоимость УЗИ привели к повышению интереса к возможностям этого метода при изучении как наследственных, так и приобретенных болезней периферических нервов, в том числе ХВДП [17–19]. Сонографическая картина при ХВДП характеризуется симметричным увеличением площади поперечного сечения нервов [14, 19, 20]. УЗИ является дополнительным методом в случаях, когда приходится дифференцировать моторные формы ХВДП и мультифокальную моторную нейропатию. Основное различие между рассматриваемыми патологиями касается качественных ультразвуковых характеристик. Описана типология сонографических изменений нервов при продольном и поперечном сканировании и их частота, что позволяет использовать УЗИ как дополнительный метод в сложных дифференциально-диагностических случаях [21].

Биопсия нерва в настоящее время проводится в исключительных случаях. Для исследования выбирается чувствительный нерв (обычно икроножный, реже — поверхностный малоберцовый или поверхностный лучевой нерв), функция которого, по данным клинического осмотра и ЭМГ, нарушена. При ХВДП обнаруживаются макрофагассоциированная демиелинизация, пролиферация шванновских клеток, которые формируют структуры, напоминающие луковичные головки, отек и инфильтрацию мононуклеарами эндоневрия, наличие демиелинизированных нервных волокон.

Исходя из вышеизложенного, был составлен алгоритм установления диагноза ХВДП (см. рисунок). Суть



Алгоритм установления диагноза ХВДП

его заключается в том, что необходимо в первую очередь у взрослого пациента исключить самые частые причины — интоксикацию алкоголем и сахарный диабет. Клиническая картина заболевания и особенности его течения позволяют заподозрить ХВДП, как один из возможных диагнозов, и направить пациента на ЭМГ-исследование. В ходе электродиагностики подтверждаются полиневритический уровень поражения и его характер. Наличие признаков демиелинизации обуславливает расширение протокола обследования больного с учетом критериев ХВДП. Во всех случаях подозрения на ХВДП проводится расширенный инструментальный и лабораторный дифференциально-диагностический поиск, после чего устанавливается окончательный диагноз.

Лечение ХВДП. Терапия ХВДП базируется на признании ведущей патогенетической роли аутоиммунных механизмов. Результаты проведенных контролируемых исследований доказали эффективность кортикостероидов, плазмафереза и внутривенной иммунотерапии. Эти 3 альтернативных по своей эффективности метода лечения относятся к терапии 1-й линии и будут подробнее обсуждены в данной статье, так как именно их корректное назначение часто является залогом улучшения состояния больного и достижения ремиссии. В качестве препаратов 2-й линии рассматриваются цитостатики и моноклональные антитела.

Выбор начальной терапии ХВДП является непростой задачей и всегда опирается на опыт врача, особенности течения заболевания, приверженность пациента к лечению, наличие у него сопутствующих заболеваний, доступность лекарственных средств в регионе проживания. Большинство специалистов сходятся во мнении, что прежде чем назначать те или иные препараты, не-

обходимо провести беседу с пациентом, объяснить ему суть заболевания, современные подходы к лечению, возможные побочные эффекты, необходимость в мониторинге отдельных показателей и тесного сотрудничества с лечащим врачом. Выбор терапии 1-й линии — решение, которое принимает врач совместно с пациентом и его семьей.

Во многих странах предпочтение отдается кортикостероидам. Однако единого мнения о дозе, схеме лечения и продолжительности терапии до сих пор не существует. Обычно взрослым назначают преднизолон в дозе 60 мг/сут ежедневно на протяжении не менее 1 мес, с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5–20 мг через день. Продолжительность терапии может варьировать от месяцев до нескольких лет.

Существуют и другие схемы лечения: прием в дозе 2 мг/кг/сут 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед, либо 1 мг/кг/сут 4–6 нед с последующим более постепенным снижением дозы продолжительностью 3–6 мес, возможно, до полной отмены [22]. Некоторые врачи назначают преднизолон перорально в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 3–8 дней каждые 4 нед [23] или однократно через 1 день в дозе 2 мг/кг. Эти же авторы рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона назначать пульс-терапию метилпреднизолоном в течение 3–5 дней, что на практике используется также и при тяжелых обострениях заболевания с быстрым прогрессированием парезов.

Очевидно, ХВДП требует проведения длительной иммуносупрессии, что доказывает развитие частых обострений на фоне непродолжительных курсов терапии кортикостероидами с быстрым уменьшением дозы [24]. Рекомендуется продолжать лечение на протяже-

нии 3–6 мес со скоростью снижения дозы не более 5–10 мг каждые 2 нед, прежде чем с уверенностью констатировать неэффективность проводимой терапии.

Альтернатива преднизолону — метилпреднизолон. Единственной особенностью является то, что его доза в 1 таблетке составляет 4 мг, что в конечном итоге при разработке схемы лечения отражается лишь на количестве принимаемых пациентом таблеток и темпе снижения дозы (не по 5–10 мг, а по 4–8 мг каждые 2 нед).

При назначении кортикостероидов необходимо учитывать риски побочных эффектов. Крайне важна исключительная комплаентность пациента. Тщательное выполнение рекомендаций врача по профилактике и мониторингу состояния на фоне стероидной терапии позволяет минимизировать побочные эффекты. Перед назначением кортикостероидов целесообразно провести комплексное обследование, включающее исследование крови, функции почек, печени, липидного профиля, гликемического профиля, состояния желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия); у пациентов группы риска — исследование плотности костной ткани (остеоденситометрия). Одновременно с кортикостероидами назначают гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы), строгую диету, обогащенную белком и калием, с ограничением легкоусвояемых углеводов, препараты кальция (до 1000 мкг/сут) и витамин D₃, бисфосфонаты и/или алендроновую кислоту (по необходимости). Рекомендуют проводить оценку гемодинамических показателей у всех пациентов, особенно страдающих гипертонической болезнью. Назначают контроль уровня сахара, калия, биохимического анализа крови (холестерин, мочевины, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) с периодичностью не реже 1 раза в месяц (при хорошей переносимости лечения — реже), оценку плотности костной ткани 1 раз в год, осмотр окулиста 1 раз в год, по необходимости консультации других специалистов (кардиолог, эндокринолог).

Таким образом, ведение пациента, длительно принимающего кортикостероиды, является трудно выполнимой задачей.

Плазмаферез при ХВДП в настоящее время применяется реже. Это связано прежде всего с техническими и организационными сложностями, так как требуются госпитализация, наличие соответствующих условий, персонала, аппаратуры и расходных материалов [25]. Немаловажную роль играет опыт врачей по проведению высокообъемного плазмафереза, что также является обязательным условием для проведения такого рода лечения.

Эффект от плазмафереза у большинства больных ХВДП достаточно быстрый, но непродолжительный. Это обуславливает необходимость проведения повторных процедур с интервалом 2–4 нед на протяжении 1 года [26]. Объем эксфузии плазмы при лечении ХВДП такой же, как при синдроме Гийена–Барре (за 1 сеанс

удаляют 30–40 мл/кг плазмы, терапию проводят 2–3 раза в неделю в течение 4–6 нед).

В вопросе достижения ремиссии плазмаферез в качестве монотерапии уступает внутривенной иммунотерапии, кортикостероидам и цитостатикам (циклофосфан) [27]. Чаще всего плазмаферез комбинируют с последующей иммуносупрессорной терапией или ВВИГ. Среди побочных явлений наиболее часто встречаются тромбофлебит глубоких вен, артериальная гипотензия, нарушение электролитного баланса, гипоальбуминемия.

Внутривенная иммунотерапия при ХВДП нашла широкое применение с 1990-х годов. Поводом послужили результаты последовательно проведенных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые продемонстрировали эффективность ВВИГ человека, сравнимую с плазмаферезом и терапией кортикостероидами и сопровождаемую достаточно высоким уровнем безопасности. Полученные результаты позволили однозначно рекомендовать этот способ лечения ХВДП как у взрослых, так и у детей [28, 29].

Схема внутривенной иммунотерапии при ХВДП заключается в следующем. Стартовая доза составляет 2 г/кг массы тела пациента. Вводить необходимое количество препарата можно на протяжении 2–5 дней. Эффект от терапии наблюдается, как правило, в течение 2–6 нед, что определяется периодом полувыведения препарата. Единого мнения о том, каковы должны быть поддерживающая доза ВВИГ и интервалы между инфузиями при ХВДП, в настоящее время не существует. Во многом это определяется характером течения заболевания, состоянием больного, эффективностью проводимой терапии, ее переносимостью и доступностью. Рекомендуются стремиться к минимальной дозе, позволяющей поддерживать ремиссию. По данным Y.A. Rajabally и соавт. (2006), поддерживающая доза может варьировать от 18 до 108 г, интервал между инфузиями — от 2 до 17 нед. При этом минимальная поддерживающая доза, амплитуда ее снижения не зависят от массы тела, частоты повторных инфузий, длительности заболевания или степени инвалидизации пациента до начала иммунотерапии. Важно отметить, что уменьшение дозы препарата не ассоциировано с укорочением интервалов между инфузиями.

Отдельного внимания заслуживает крупномасштабное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование ICE-study, завершённое в 2008 г., оценивающее краткосрочный и долгосрочный эффекты внутривенной иммунотерапии при ХВДП. Оно проводилось с использованием 10 % раствора ВВИГ (Гаму-некс-С) и включало 117 больных ХВДП. Стартовая доза ВВИГ составила 2 г/кг массы тела пациента однократно, после чего вводилась поддерживающая в дозе 1 г/кг каждые 3 нед на протяжении 24 нед. Эффек-

тивность такой схемы лечения по сравнению с плацебо оказалась очевидной, при этом положительный результат был подтвержден данными электрофизиологического мониторинга и результатами оценки качества жизни. Результаты внутривенной иммунотерапии, по сравнению с плацебо: достаточно высокий процент ответа на лечение (54 и 21 % соответственно), низкий процент рецидива (13 и 45 % соответственно), большая продолжительность ремиссии, улучшение качества жизни пациентов. У подавляющего большинства находившихся на лечении пациентов наблюдалась стойкая положительная динамика или ремиссия продолжительностью 24–48 нед. Стоит отметить хорошую переносимость проведенной терапии: частота серьезных нежелательных явлений на фоне применения 10 % раствора ВВИГ на 1 инфузию составила 0,8, тогда как в плацебо-группе она была в 2 раза выше — 1,9 [30].

Заслуживает интерес проспективное мультицентровое несравнительное открытое исследование III фазы PRIMA, также посвященное изучению эффективности 10 % раствора ВВИГ (Привиджен) у пациентов с ХВДП [31]. Особенностью было включение как пациентов, ранее применявших препараты ВВИГ ($n = 13$), так и получавших терапию впервые ($n = 15$). Схема заключалась во введении препарата в стартовой дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней, при этом поддерживающая доза была 1 г/кг (на усмотрение врача она могла быть уменьшена), интервал между введениями 3 нед. Общая продолжительность лечения составила 24 нед. Эффективность была доказана достоверным увеличением силы в доминантной руке, уменьшением инвалидизации по шкале INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment). Примечательно, что лучше на лечение отвечали те пациенты, у которых ранее уже был опыт внутривенной иммунотерапии (между включением пациента в исследование и последним днем введения ВВИГ проходило не менее 10 нед), по сравнению с теми, кто получил это лечение впервые.

Надо отметить, что существуют особенности ответа на внутривенную иммунотерапию у отдельных категорий больных ХВДП. Так, пациенты с более тяжелой степенью двигательного дефицита демонстрируют «драматическое» улучшение в более короткие сроки. У пациентов с преимущественным вовлечением рук внутривенная иммунотерапия была значительно эффективнее терапии кортикостероидами, что позволило европейским экспертам рекомендовать ее данной категории больных в качестве терапии 1-й линии [32].

В упомянутом выше рандомизированном клиническом исследовании отдельное внимание было уде-

лено оценке безопасности внутривенной иммунотерапии [30]. Самыми частыми нежелательными явлениями, связанными с инфузиями 10 % раствора ВВИГ, были головная боль (4,0 %) и гипертермия (2,4 %). Связи с возрастом, массой тела, тяжестью основного заболевания и риском побочных эффектов не обнаружено. Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость внутривенной иммунотерапии [33].

Как было отмечено выше, эффект 10 % растворов был доказан в ходе мультицентровых исследований уровней доказательности А и С. Сегодня на российском рынке присутствуют как 5 %, так и 10 % растворы ВВИГ, однако последние обладают некоторыми преимуществами. В первую очередь, более высокая концентрация препарата ведет к уменьшению объема инфузии, имеющему большое значение у отдельных пациентов (с сопутствующей почечной, кардиальной или респираторной патологией). В связи с этим данный вид лечения более предпочтителен в детской практике, у ослабленных, пожилых и отягощенных сопутствующей патологией больных. Кроме того, 10 % растворы обладают такой характеристикой, как высокое содержание IgG (≥ 95 %), что особенно важно при ХВДП — аутоиммунном заболевании, в терапии которого IgG играет ключевую роль. Большое значение имеет выбор препарата ВВИГ [34–36]. Низкое содержание натрия и IgA, физиологическая осмоляльность 10 % растворов обеспечивают высокий уровень безопасности высокодозной внутривенной иммунотерапии.

Большинство побочных эффектов внутривенной иммунотерапии могут быть нивелированы путем снижения скорости введения препарата. В целях профилактики головной боли и гипертермии в качестве премедикации возможно применение парацетамола, антигистаминных препаратов или кортикостероидов.

Прогноз при ХВДП. Прогноз при ХВДП можно считать в целом благоприятным. Большинство пациентов отвечают на специфическую терапию (70–80 %), назначенную вовремя, в адекватных дозах и по рекомендуемым схемам. Во многих случаях удается достичь стойкой медикаментозной ремиссии. Часть больных, получивших длительную патогенетическую терапию, могут находиться без приема данных препаратов достаточно продолжительное время. Собственный опыт наблюдения пациентов с ХВДП, прошедших полноценный курс патогенетической терапии (продолжительностью от 6 мес до 1 года), показал, что длительность ремиссии после отмены лечения может составлять более 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Ауто-иммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015;70(2):183–7. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune diseases of the nervous system: problem status and prospects. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(2):183–7. (In Russ.)].
2. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005. 496 с. [Levin O.S. Polyneuropathies. Moscow: MIA, 2005. 496 p. (In Russ.)].
3. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol 1999;46(6):910–3.
4. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. В кн.: Академия неврологии и инсульта. Альманах № 2. М.: ЗАО РКИ «Соверо пресс», 2008. С. 127–35. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute start and respiratory failure. In book: Neurology and CVA Academy. Yearbook № 2. Moscow: ZAO RKI "Sovero press", 2008. Pp. 127–35. (In Russ.)].
5. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Нервные болезни 2007;(1):40–4. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute start and respiratory failure. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2007;(1):40–4. (In Russ.)].
6. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии 2010;(2):114–5. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Inflammatory polyneuropathies: challenging situation in Russia. Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern Science Consuming Technologies 2010;(2):114–5. (In Russ.)].
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. В сб.: Неотложные состояния в неврологии Труды Национального конгресса. Под ред.: З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2009. С. 345. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Pavlov E.V. Analysis of reasons of the acute soft quadriplegia at the example of the Moscow population. In vol.: Emergencies in neurology. Works of the National Congress. By eds.: Z.A. Suslina, M.A. Piradov. 2009. P. 345. (In Russ.)].
8. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена–Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):45–9. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Guillain–Barre syndrome: analysis of diagnostic and medical assistance to patients. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(4):45–9. (In Russ.)].
9. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач 2009;(9):43–4. [Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies. Vrach = Physician 2009;(9):43–4. (In Russ.)].
10. van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. Eur J Neurol 2010;17(1):356–63.
11. Hausmanowa-Petrusewicz I., Rowinska-Marcinska K., Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. Acta Neurol Scand 1991;84(1):40–5.
12. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрцией. Медицинский совет 2015;(10):93–9. [Ginzberg M.A., Varlamova E.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical & neurophysiological studies of the chronic demyelinating polyneuropathy, associated with the monoclonal secretion. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(10):93–9. (In Russ.)].
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: literature review and the description of clinical supervisions. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(4):4–10. (In Russ.)].
14. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H. et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. Neurology 2005;65:305–7.
15. Kerasnoudis A. Correlation of sonographic and electrophysiological findings in a patient with multifocal motor neuropathy. J Neuroimaging 2014;24(3):305–7.
16. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol 2013;260(12):3115–21.
17. Matsuoka N., Kohriyama T., Ochi K. et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2004;219:15–21.
18. Zaidman C.M., Al-ozzi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normal and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. Muscle Nerve 2009;40(6):960–6.
19. Taniguchi N., Itoh K., Wang Y. et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Clin Ultrasound 2000;28(9):488–91.
20. Padua L., Granata G., Sabatelli M. et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. Clin Neurophysiol 2014;125(1):160–5.
21. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Нервно-мышечные болезни 2016;(1):63–73. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Ultrasonic visualization of peripheral nerves at multifocal motor neuropathy and inflammatory demyelinating polyneuropathy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;(1):63–73. (In Russ.)].
22. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975;50:621–37.
23. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. Muscle Nerve 1997;20(12):1569–75.
24. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Никитин С.С. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. Нервно-мышечные болезни

- 2012;(2):40–51. [Kurenkov A.L., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M., Nikitin S.S. Peculiarities of the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy at children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(2):40–51. (In Russ.)].
25. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена–Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(4):45–9. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Guillain–Barre syndrome: analysis of diagnostic and medical assistance to patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(4):45–9. (In Russ.)].
26. Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996;47: 98–102.
27. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067–77.
28. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;12: CD001797.
29. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908.
30. Hughes R.A., Donofrio P., Bril V. et al. Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(2):136–44.
31. Leger J.M., de Bleecker J.L., Sommer C. et al. Efficacy and safety of Privigen in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130–40.
32. van Schaik I.N., Eftimov F., van Doorn P.A. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(3):245–53.
33. Donofrio P.D., Bril V., Dalakas M.C. et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010;67(9):1082–8.
34. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. *Эффективная фармакотерапия* 2014;(58):12–23. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Peculiarities of the intravenous therapy in the neurologic clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya = Efficient Pharmacotherapy* 2014;(58):12–23. (In Russ.)].
35. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии, М., 2013. 320 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. *Intravenous immunotherapy in neurology*, Moscow, 2013. 320 p. (In Russ.)].
36. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(4):16–24. [Suponeva N.A., Grishina D.A. Intravenous high-dose rate immunotherapy: practical recommendations for the treatment of disimmune diseases of the peripheral neuromotor apparatus. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(4):16–24. (In Russ.)].

Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии

К.В. Савостьянов¹, С.С. Никитин², К.Е. Карпачёва³

¹Лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2;

³Представительство АО «Санофи-авентис груп»; Россия, 125009, Москва, ул. Тверская, 22;

Контакты: Клавдия Евгеньевна Карпачёва klavdiya.karpacheva@sanofi.com

Болезнь Помпе (БП) — редкое, прогрессирующее, часто фатальное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, диагностика которого затруднена высокой гетерогенностью клинических проявлений и низкой осведомленностью врачей. Доступность лабораторной диагностики редких болезней растет с каждым годом, и БП не является исключением. Лаборатории России и мира за последние несколько лет достигли значительных успехов в ускорении и увеличении точности диагностики БП. К сожалению, в русскоязычной литературе недостаточно актуальной информации о лабораторной диагностике БП. Данный обзор призван заполнить этот пробел.

Ключевые слова: болезнь Помпе, поясно-конечностная прогрессирующая мышечная дистрофия, ген GAA, лабораторная диагностика редких болезней, гликогенотип II типа, лизосомные болезни накопления, секвенирование нового поколения, креатинкиназа, сухое пятно крови, перекрестно реагирующий иммунологический материал, антитела к α -глюкозидазе, орфанные болезни

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62

Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring

K.V. Savost'yanov¹, S.S. Nikitin², K.E. Karpacheva³

¹Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology Scientific Center of Children's Health; Build 1, 2 Lomonosovskiy prospekt, Moscow, 119991, Russia

²Society of Experts in Neuromuscular Diseases, Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117218, Russia;

³Representative Office, Sanofi Aventis Group; 22 Tverskaya St., Moscow, 125009, Russia;

Pompe disease (PD) is a rare, progressive, commonly fatal inherited autosomal recessive disease that is difficult to diagnose due to its obvious clinical heterogeneity and low awareness among physicians. Access to the laboratory diagnosis of rare diseases increases every year. In the past several years, Russian and foreign laboratories have achieved considerable success in accelerating and improving the diagnostic accuracy of PD. Unfortunately, the Russian-language literature contains scarce relevant information on the laboratory diagnosis of PD. This review is to fill up this gap.

Key words: Pompe disease, limb-girdle muscular dystrophy, GAA gene, rare diseases laboratory diagnosis, glycogenesis type II, lysosomal storage diseases, next generation sequencing, creatine kinase, dry blood spot, cross-reactive immunological material, anti- α -glucosidase antibodies, orphan diseases

Введение

Болезнь Помпе (БП, OMIM: 232300 — ORPHA 365), или гликогенотип II типа (glycogen storage disease II), относится к наследственным лизосомным болезням накопления вследствие дефицита фермента кислой α -глюкозидазы (GAA) [1]. БП — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для лечения которого разработана ферментная заместительная терапия (ФЗТ). В 2006 г. было получено разрешение на применение рекомбинантной α -глюкозидазы в Европе как единственного препара-

тата патогенетической терапии для пациентов, страдающих БП [2].

Несмотря на значительные успехи в лабораторной диагностике БП, часто срок постановки диагноза и назначения патогенетической терапии увеличивается на годы и даже десятилетия. Принимая во внимание, что распространенность БП по разным оценкам составляет от 1:140 000 до 1:40 000 [3, 4], а по результатам скрининга среди новорожденных — 1:5400 [5], более 95 % российских пациентов с БП не знают о своем диагнозе. Данный обзор рассматривает прак-

тические моменты, касающиеся 3 групп лабораторных исследований: тех, что позволяют заподозрить, подтвердить диагноз БП и мониторировать состояние пациентов (см. таблицу).

Показатели лабораторных исследований, результаты которых при болезни Помпе могут выходить за пределы референсных значений

КК — внутриклеточный фермент, обеспечивающий энергией быстрое мышечное сокращение. При разрушении мышечных клеток КК попадает в кровь. Необходимо измерять уровень КК в крови у всех пациентов с жалобами на мышечную слабость, так как слабость мышц вследствие разрушения мышечных волокон является одним из кардинальных симптомов БП [6].

Существуют различные изоформы КК, но даже стандартный лабораторный анализ, указывающий на повышение общей активности КК, должен насторожить относительно БП. Обычно при БП уровень КК повышен, хотя описаны редкие случаи с нормальными показателями КК [7–9].

Повышение уровня КК в крови при БП — важный, но не специфический показатель, характерный для многих приобретенных или наследственных мышечных заболеваний. КК повышается у всех без исключения больных с младенческой формой заболевания [10], а при БП с поздним дебютом (БППД) повышение КК отмечается в 91–95 % случаев [11]. При младенческой форме БП уровень КК повышен, как правило, в 2–5 раз, а при БППД чаще всего незначительно превышает верхнюю границу нормы. Независимо от формы заболевания для БП нехарактерно превышение уровня КК более чем в 15 раз от верхней границы нормы. При БППД повышение КК может быть бессимптомным, что должно быть основанием для дальнейшего наблюдения за пациентом и проведения обследования [12, 13].

ЛДГ — внутриклеточный гликолитический фермент, который обильно экспрессируется в сердечной и скелетной мускулатуре и является одним из важнейших сывороточных маркеров повреждения мышечной ткани [14]. Показано, что при младенческой форме БП

активность ЛДГ варьирует от нормальной (но близкой к верхней границе нормы) до повышенной в 2–5 раз. При БППД активность ЛДГ повышена примерно в 96 % случаев [9].

АСТ и **АЛТ** — ферменты, которые активны во всех клетках организма, больше всего их содержится в сердце, печени, почках и мышцах. Характерное для БП нарушение работы печеночной и мышечной ткани приводит к повышению активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови. АСТ — более информативный маркер, нежели АЛТ. У пациентов с младенческой формой болезни активность АСТ в 3–10 раз превышает норму, АЛТ варьирует от нормы до превышения в 2–7 раз. При БППД активность АЛТ повышена в 94 % и АСТ — в 95 % случаев [9, 11].

Необходимо знать:

- во всех описанных в литературе случаях БП был повышен уровень хотя бы одного фермента (КК, ЛДГ, АСТ, АЛТ) [9, 10];
- чтобы заподозрить БП, важно помнить о возможной связи повышения уровня «печеночных» (АЛТ и АСТ), и мышечных (КК и ЛДГ) ферментов;
- повышенный уровень КК — важный маркер БП, определяющий необходимость скрининга на БП в группе пациентов с необъясненной гиперККемией [6].

Еще одна лабораторная находка, характерная для пациентов с БП (особенно с младенческой формой) — **наличие в лимфоцитах периферической крови крупных вакуолей**, которые выглядят прозрачными при окраске мазка по Романовскому–Гимзе [11]. Более информативной является оценка мазка, окрашенного реактивом Шиффа (periodic acid Schiff, PAS). Наличие вакуолей в лимфоцитах типично для различных заболеваний накопления, однако PAS-позитивные вакуоли специфичны для БП [9, 11].

Тесты, позволяющие диагностировать болезнь Помпе

Среди лабораторных исследований, применяемых для диагностики БП, следует особо выделить так называемые рутинные тесты. Эти тесты просты в испол-

Роль лабораторных исследований в диагностике и мониторинге БП

Показатели лабораторных исследований, результаты которых могут выходить за пределы референсных значений	Тесты, позволяющие диагностировать БП		Тесты, проводимые пациентам с подтвержденным диагнозом БП
	рутинные	дополнительные	
• КК • ЛДГ • АСТ/АЛТ • вакуолизация лимфоцитов	• Активность GAA в DBS • ДНК-анализ гена GAA	• Активность GAA в лимфоцитах/фибробластах/мышечном биоптате • Биопсия мышц • Glc4 в моче • NGS-исследование	• CRIM-статус • Антитела IgG к рекомбинантной GAA • Glc4 в моче • КК

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; GAA — глюкозидаза-альфа-кислая; DBS — сухие пятна крови (dried blood spots); Glc4 — глюкозотетрасахарид; NGS — секвенирование нового поколения (next generation sequencing); CRIM — перекрестнореагирующий иммунологический материал (cross-reactive immunological material); КК — креатинкиназа

нении, выполняются достаточно большим количеством лабораторий, относительно недороги и при этом имеют хорошие показатели чувствительности и специфичности. Именно рутинные тесты должны быть в первую очередь сделаны пациенту с подозрением на БП. В России рутинно выполняются два теста, направленных на диагностику БП: определение активности α -глюкозидазы А в сухих пятнах крови (DBS — dry blood spots) и молекулярно-генетический анализ (он же ДНК-анализ) гена *GAA*.

Другие исследования, результаты которых могут указывать на БП, можно назвать дополнительными. Ключевое отличие дополнительных тестов заключается в том, что их информативность не всегда оправдывает затраты и усилия, которые нужно потратить на их выполнение. Такими тестами является определение активности α -глюкозидазы А в биоматериалах, отличных от DBS (лимфоциты цельной крови, культивируемые фибробласты, мышечный биоптат), определение тетрасахаридов в моче и секвенирование с использованием технологии нового поколения. К дополнительным тестам разумно обращаться тогда, когда результаты рутинных исследований неоднозначны, противоречивы или не согласуются с клиническими данными.

Рутинные тесты. Патогенетическая причина БП — снижение или отсутствие активности *GAA*, поэтому **определение активности *GAA*** — базовый тест в диагностике БП [15]. Активность *GAA* можно определять в различных биологических материалах (периферических лимфоцитах, культивируемых фибробластах, мышечном биоптате и др.), но для скрининга оптимальным является тест с использованием DBS. Он сочетает в себе высокую чувствительность «традиционных» способов определения активности *GAA* (например, в лимфоцитах или фибробластах) с простотой выполнения и возможностью применять для скрининга большого числа пациентов из групп риска [16]. Несмотря на отсутствие строгой корреляции между остаточной активностью фермента и тяжестью болезни, при младенческой форме наблюдается почти полное отсутствие активности *GAA*, в то время как при остальных фенотипах остаточная активность значительно варьирует и может достигать 30 % средней нормы [11].

Техника получения DBS проста и не требует особой подготовки персонала и инструментов, подходит как венозная, так и капиллярная кровь, полученная из пальца или пятки (см. рисунок). После нанесения пятен крови на карту необходимо оставить образец при комнатной температуре на 4 ч до полного высыхания. После высыхания карта готова к отправке в лабораторию. В качестве карты используется специальная бу-

мага Whatman 903, позволяющая сохранить материал пригодным для анализа на протяжении многих месяцев при комнатной температуре. DBS пересылаются по почте без каких-либо особых условий транспортировки. Они пригодны не только для ферментного, но и для молекулярно-генетического анализа, который необходимо проводить при положительном или сомнительном результате ферментного теста.

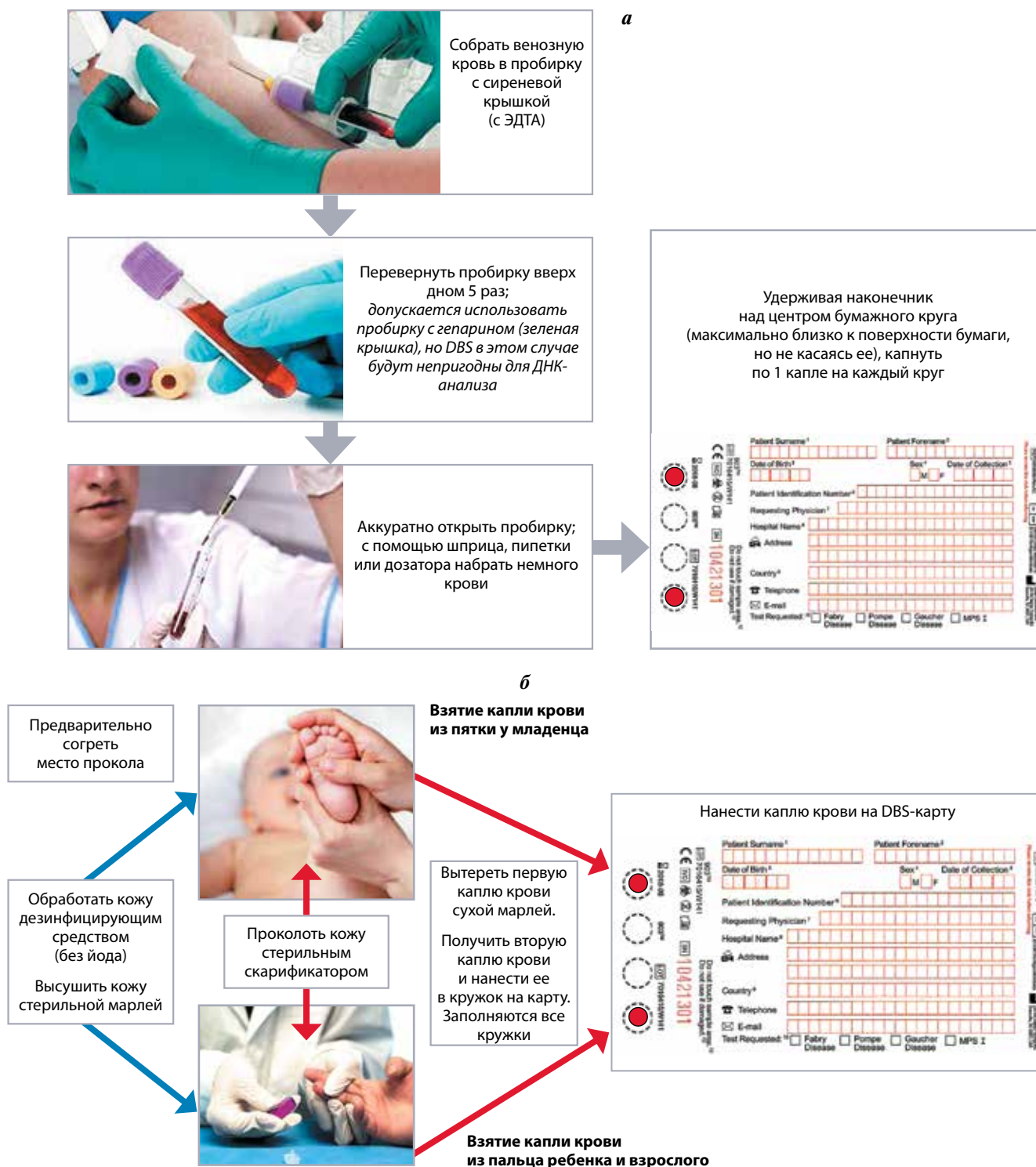
Аналитические характеристики теста на активность *GAA* в DBS не отличаются от других скрининговых тестов: чувствительность приближается к 100 %¹ [15], специфичность не так высока. Иными словами, отрицательный результат теста с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии болезни, а положительный с определенной вероятностью может быть ложным и требует дополнительной проверки. В связи с этим ферментный тест не является самодостаточным в диагностике БП. Существует множество факторов, из-за которых результат ферментного теста может быть ложноположительным. К ним, в первую очередь, относится нарушение простых правил получения сухих пятен крови, условий их хранения и транспортировки, а также факт гетерозиготного носительства БП и т. д.

При положительном или сомнительном результате ферментного теста требуется проведение подтверждающих тестов, в качестве которых может выступать определение активности *GAA* в другом биологическом материале или **молекулярно-генетический анализ** гена *GAA*. Последний является предпочтительным и наиболее часто используемым. Со времени клонирования гена *GAA* (OMIM: 606800), кодирующего кислотную α -глюкозидазу, описано более 350 патогенных мутаций этого гена [17]. Большинство больных являются компаунд-гетерозиготными (т. е. несут 2 различные патогенные мутации). Полный список мутаций в гене *GAA* представлен на сайте Центра болезни Помпе им. Эразмуса при Роттердамском университете [18].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что при БП некоторые мутации встречаются чаще в некоторых этнических группах, но даже это не позволяет избежать полного анализа гена *GAA*, так как в большинстве популяций отсутствуют founder-мутации. Сегодня секвенирование всех экзонов и приэкзонных участков интронов не представляет особых трудностей и является предпочтительным вариантом молекулярно-генетического анализа гена *GAA*. Исключение составляет обследование sibсов и других родственников больного, при котором разумно определять носительство мутаций пробанда.

У значительной части пациентов при молекулярно-генетическом анализе выявляются новые, не описанные

¹В ранних публикациях иногда приводится информация о невысокой чувствительности ферментного теста, из-за которой около 11 % результатов оказывались ложноотрицательными вследствие интерференции активностей кислой и нейтральной α -глюкозидаз [10]. Проблема была решена около 2006 г. внедрением в реакционную смесь акарбозы (специфического ингибитора нейтральной α -глюкозидазы), благодаря чему чувствительность ферментного теста значительно возросла.



Способы получения сухих пятен крови для диагностики БП: а — из венозной крови; б — из капиллярной крови

в литературе нуклеотидные замены в гене *GAA*. Определение клинического статуса таких замен может представлять некоторые трудности. В этом случае на помощь приходит специализированное программное обеспечение, которое позволяет предсказывать вероятность того, что данная нуклеотидная замена влияет на функцию белка и, соответственно, может быть патогенной [19].

Тип мутаций и уровень остаточной активности *GAA* диктуют клиническое течение заболевания, хотя модифицирующие факторы также играют существенную роль. Следует отметить, что мутационный анализ не может заменить оценку активности фермента. Мутации в интронах или промоторе могут быть упущены или неправильно истолкованы. Методы оценки такого рода

мутаций существуют, но являются трудоемкими и не рассматриваются как рутинные.

Молекулярно-генетический анализ также важен для выявления носителей мутаций в семье пациента. При подтверждении диагноза БП пациентам и их родным рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Информация о мутациях, являющихся причиной БП у пациента, важна и для проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Дополнительные тесты. Можно определить **активность GAA в лимфоцитах, фибробластах, мышечном биоптате**, поскольку этот фермент экспрессируется всеми тканями организма. Однако существуют изоферменты GAA, которые, хотя и кодируются другими генами, обладают сходной активностью [20]. Если для анализа использовать ткани, экспрессирующие эти изоферменты, результаты теста могут быть искажены (активность изофермента «замаскирует» недостаточность активности GAA, что приведет к ложноотрицательному результату). Самыми распространенными изоферментами GAA являются сахараза-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза, глюкозидаза II и нейтральная α -глюкозидаза [20]. Мальтаза-глюкоамилаза (почечный изофермент) присутствует в нейтрофильных лейкоцитах, но не в лимфоцитах. Чтобы избежать интерференции с этим ферментом, для анализа используются лимфоциты. Исследование выполняется при кислом pH, чтобы исключить влияние нейтральной α -глюкозидазы, также присутствующей в нейтрофилах. В реакционную смесь добавляется акарбоза — специфический ингибитор изоферментов GAA [21]. «Загрязнение» изоферментами возможно при неполном их подавлении ингибитором или при погрешностях методики отделения лимфоцитов.

На ранних этапах становления лабораторной диагностики БП активность фермента определяли в культивируемых фибробластах и мышечном биоптате, чтобы избежать влияния ряда изоферментов [20]. Сегодня благодаря развитию методов «подавления» активности изоферментов нет необходимости прибегать к этим трудоемким и не всегда доступным исследованиям (по крайней мере, на первом этапе обследования). Доля пациентов, у которых диагноз БП установлен благодаря исследованию ферментативной активности GAA в фибробластах и/или мышечном биоптате, снижается с начала двухтысячных [22].

Биопсия мышц традиционно использовалась для диагностики БП до появления новых более точных методов. Гликоген, накапливаемый в клинически пораженных мышцах, составляет около 5 % их веса. В слабо пораженных мышцах и в мышцах с явным преобладанием соединительной ткани содержание гликогена в расчете на грамм ткани может оказаться в пределах нормы. Отложение гликогена в лизосомах создает гистологическую картину вакуольной миопатии. Степень вакуолизации, как правило, коррелирует с тяжестью клинических симптомов [20]. При младенческой фор-

ме БП практически все мышечные волокна заполнены большими вакуолями. При более легких формах вакуолизация выражена в меньшей степени. В клинически непораженных мышцах изменения в биоптатах неспецифичны. Вакуоли с повышенным содержанием гликогена окрашиваются реактивом Шиффа и дают положительную реакцию с кислой фосфатазой, что указывает на их лизосомальное происхождение. Прежде чем использовать реакцию PAS, поперечные гистологические срезы следует обработать раствором диастазы для дифференциации гликогена, гликопротеинов и гликолипидов. Диастазная обработка ведет к исчезновению гликогена из клеток, оставляя гликопротеины и гликолипиды. Таким образом, негативная реакция на диастазу в сочетании с позитивной PAS-реакцией говорит о накоплении гликогена [23].

Гистологический анализ свидетельствует о равной степени поражения мышечных волокон различного типа. Лишь иногда наблюдались преимущественные поражения волокон 1-го типа по сравнению со 2-м. Наличие в отдельных случаях некрозов и дистрофических изменений мышечных волокон может быть неверно истолковано как мышечная дистрофия. В сильно пораженных мышцах наблюдается разрастание соединительной ткани и увеличение числа атрофированных мышечных волокон (от умеренного до значительного). Часто обнаруживаются патологические изменения в мышечных веретенах [24]. Нередко в биоптатах мышц при БППД наблюдаются неспецифические изменения, например, дольчатые волокна, волокна с негативной реакцией при окраске на цитохром с-оксидазу и «рванные красные волокна». «Рванные красные волокна» — поврежденные миофибриллы с повышенной эритрохромией (красная окраска) при окраске методом Гомори Трихром. Однако БП нельзя исключить даже при отсутствии вакуолей и накопления гликогена.

В 25–30 % случаев в мышечных биоптатах не выявляют накопления гликогена [7, 25]. Патологические изменения в мышцах варьируют в широких пределах. Нормальный гистологический анализ у взрослых пациентов не исключает БП. С другой стороны, повышенное содержание гликогена в скелетных мышцах наблюдается и при других заболеваниях. Так, увеличение цитоплазматического гликогена характерно для гликогенозов III, IV, V и VI типов [26]. Гликогенная инфильтрация в мышцах выявляется также при митохондриальных болезнях и длительном вливании глюкозы [27]. При синдроме Данона гликоген тоже накапливается в лизосомах [28].

В целом диагностическая и прогностическая ценность мышечных биопсий при БППД ограничена. Неспецифические изменения в мышечном биоптате не исключают БП [11].

Для **определения Glc4 в моче** применяется метод жидкостной хроматографии. Неспецифичная для БП секреция Glc4 встречается при различных клини-

ческих состояниях, связанных с увеличением кругооборота гликогена или его накопления [29, 30]. У большинства пациентов с БП отмечается повышение Glc4 в моче (при младенческой форме более выраженное, чем при БППД). Этот анализ служит дополнительным подтверждением диагноза [31, 32]. В России данный анализ не выполняется.

NGS-исследование, в отличие от традиционного сэнгеровского секвенирования, позволяет исследовать сразу протяженные участки генома, а не отдельные гены. За один «прогон» прибора может быть расшифрован весь геном человека, или весь экзон, или совокупность генов, отобранных по определенному критерию (генетическая панель). Последний вариант считается оптимальным для практического применения на современном этапе развития NGS.

В генетические панели включают десятки (а иногда сотни) генов, повреждение которых может привести к развитию определенного патологического фенотипа (например, мышечной дистрофии). Когда клиническая картина стерта, неспецифична и совместима со множеством наследственных заболеваний с примерно равной вероятностью, генетические панели могут быть решением проблемы. При проведении исследования на оборудовании средней производительности они обеспечивают лучшее качество прочтения ДНК, чем полноэкзомное секвенирование, а значит, имеют более низкий риск пропустить клинически важное изменение в гене, ответственном за развитие заболевания [33].

Стоимость NGS-исследований постоянно снижается, в то время как стоимость сэнгеровского секвенирования остается стабильной. Возможно, в ближайшем будущем стоимость традиционного секвенирования одного гена, ассоциированного с мышечной дистрофией, сравняется со стоимостью генетической панели, включающей если не все, то большую часть генов мышечных дистрофий. Если клиническая картина не позволяет сузить диагностический поиск до нескольких наиболее вероятных заболеваний, целесообразно принять к рассмотрению панельные NGS-исследования.

Маловероятно, что с широким распространением генетических панелей ценность диагностического опыта врача снизится. Генетические панели позволяют установить диагноз лишь для 16–65 % обследованных пациентов [34–36]. По-прежнему у пациентов выявляются большое количество изменений ДНК неопределенного значения и носительство аутосомно-рецессивных заболеваний. Корректная интерпретация результатов NGS требует от специалиста не только глубоких клинических знаний, но и умения читать и анализировать данные NGS.

Лабораторные тесты, проводимые пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе

Важно вести мониторинг состояния больных БП, как получающих патогенетическую терапию, так и не

получающих таковой [37]. Пациенты должны регулярно в установленные сроки проходить комплексное обследование, включающее физикальные, функциональные и лабораторные исследования. Хотя в последних работах по ведению пациентов с БП большее внимание уделяется изменению качества жизни пациентов, а не лабораторным показателям, их исследование остается основным инструментом изучения патофизиологических механизмов и особенностей течения БП.

CRIM-статус. Определение CRIM-статуса – лабораторный тест, результат которого может влиять на прогноз и ведение пациентов с младенческой формой БП. Пациенты, способные производить некоторое количество фермента (с остаточной активностью или без нее), считаются CRIM-положительными, а больные, организм которых не производит фермента вовсе – CRIM-отрицательными. Около 20–25 % пациентов с младенческой формой БП являются CRIM-отрицательными [38].

Показано, что у CRIM-положительных больных более позитивный прогноз выживаемости и независимости от инвазивной вентиляции легких, а также ниже риск развития высокого титра антител иммуноглобулина (Ig) класса G к рекомбинантной α -глюкозидазе при ФЗТ без индукции иммунной толерантности [39]. CRIM-отрицательные пациенты, напротив, хуже отвечают на ФЗТ, так как их организм распознает рекомбинантную α -глюкозидазу как чужеродный иммуногенный материал и вырабатывает к ней нейтрализующие антитела. Однако адекватная иммуномодулирующая терапия, назначенная до начала ФЗТ или вскоре после нее, значительно улучшает прогноз для CRIM-отрицательных пациентов [40].

CRIM-статус определяют методом Вестерн-блоттинга с использованием гомогенатов культивируемых фибробластов пациента, что требует получения кожного биоптата. Эта процедура весьма инвазивна для младенцев. Многообещающим выглядит определение CRIM-статуса на основании типа мутаций гена *GA*. Показано, что CRIM-отрицательные пациенты обычно гомозиготны или компаунд-гетерозиготны по нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания, а также крупным делециям, захватывающим несколько экзонов. CRIM-положительные больные, напротив, несут хотя бы одну миссенс-мутацию или делецию без сдвига рамки считывания. Однако применение этого метода на современном этапе ограничено, так как не только природа мутации определяет степень ее влияния на белковый продукт. Значительная доля пациентов несет хотя бы одну не описанную ранее мутацию, что затрудняет предсказание CRIM-статуса пациента [38]. Разработаны методы определения CRIM-статуса с использованием мононуклеаров периферической крови, но их точность ниже, чем при использовании культивируемых фибробластов, из-за чего их применение пока ограничено [41]. В Рос-

сии анализ на определение CRIM-статуса не выполняется.

Антитела IgG к рекомбинантной GAA. Как и у всех белковых препаратов, у рекомбинантной α -глюкозидазы есть определенный потенциал иммуногенности. Больным, получающим ФЗТ рекомбинантной α -глюкозидазой, титр антител IgG целесообразно определять 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, затем — ежегодно. Пациентам, у которых развились аллергические или другие иммуноопосредованные реакции, можно рассмотреть назначение тестирования на антитела IgG к α -глюкозидазе.

У большинства пациентов, получающих терапию, антитела IgG к препарату появляются в первые 3 мес после первой инфузии [42].

Существуют данные о том, что пациенты, у которых титр антител к α -глюкозидазе длительное время держится выше 12 800, могут иметь худший клинический ответ на терапию и терять моторные функции с нарастанием титра антител. Влияние антител на отдаленный эффект терапии Майозаймом недостаточно изучено. Однако у CRIM-отрицательных младенцев наблюдается снижение эффективности терапии на фоне высокого персистирующего титра антител IgG. Инфузионные реакции чаще случаются у пациентов, имеющих антитела IgG к препарату. Больные, у которых выявляются антитела IgE к препарату, имеют повышенный риск развития анафилактических и серьезных аллергических реакций, в связи с чем таким пациентам следует уделять особое внимание во время процедуры инфузии Майозайма.

Тесты на антитела IgG и IgE к α -глюкозидазе проводятся методом иммуноферментного анализа или радиоиммунопреципитации [43]. В России анализ на определение антител к рекомбинантной α -глюкозидазе не выполняется.

Glc4 в моче. В отличие от сывороточных маркеров, количество Glc4 в моче хорошо коррелирует с содержанием гликогена в скелетных мышцах и ответом на терапию. Пациенты с наилучшим клиническим ответом имели самые низкие уровни Glc4. Отсутствие нормализации Glc4 в течение первых нескольких недель терапии связано с минимальным улучшением моторных функций и плохим прогнозом. Напротив, быстрое снижение уровня Glc4 спустя 4 нед терапии и поддержание такого низкого уровня в дальнейшем ассоциировано с благоприятным прогнозом [43, 44].

Референсные значения для Glc4 определяются лабораторией, выполняющей тестирование. По опубликованным данным, средняя концентрация Glc4 в моче здоровых детей в возрасте до 1 года составляет 8,9 ммоль/моль креатинина (2,4–16,2 ммоль/моль

креатинина), а в той же возрастной группе больных с младенческой формой БП — 39,4 ммоль/моль креатинина (16,6–74,2 ммоль/моль креатинина) [32]. Показано, что у младенцев с младенческой формой БП, выявленной благодаря неонатальному скринингу, средняя концентрация Glc4 в моче значимо ниже (25 ммоль/моль креатинина (18–32 ммоль/моль креатинина), чем у той же группы пациентов, выявленных по наличию симптомов БП (38 ммоль/моль креатинина (24–42 ммоль/моль креатинина) [45]. В России количественное определение Glc4 мочи не выполняется.

Определение уровня КК. Предпринимались попытки увязать динамику уровня КК с состоянием сердечно-сосудистой и мышечной систем у пациентов с БП. Этот сывороточный маркер был повышен у пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, предположительно вследствие массивного повреждения мышечной ткани, однако КК не показал такой же выраженной корреляции с ответом моторных функций на терапию, как Glc4 [43].

При комплексном наблюдении за состоянием пациентов с БП следует уделять внимание уровню КК при назначении кортизонсодержащих препаратов, повышающих риск остеопении и мышечной атрофии. При назначении статинов следует определить уровень КК через 1 мес после начала приема препаратов; при повышении уровня КК, сопровождающееся крампи и мышечными болями, прием препаратов следует прекратить [46].

Диагностика болезни Помпе в России

На территории России с 04:00 до 19:00 по московскому времени работает «горячая линия» лабораторной диагностики БП: 8-800-100-24-94 (звонок бесплатный). Позвонив на «горячую линию», любой специалист может заказать курьерскую доставку сухих пятен крови своих пациентов для проведения лабораторной диагностики БП, а также получить DBS-бланки (пустые карты для нанесения пятен крови). При заполнении DBS-бланка необходимо написать фамилию, имя и отчество пациента, дату его рождения, пол, дату получения сухих пятен, данные о направляющем лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) и враче, а также отметить цель исследования — болезнь Помпе. Сухие пятна крови транспортируются при комнатной температуре, без гарантийного письма направляющего ЛПУ. Для каждого образца выполняется скрининговый ферментный тест, а при получении положительного или сомнительного результата — подтверждающий молекулярно-генетический анализ [47]. Доставка материала и выполнение лабораторного исследования не оплачиваются направившим ЛПУ или пациентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014;(1):62–8. [Nikitin S.S., Koval'chuk M.O., Zakharova E.Yu., Tsivileva V.V. Pompe disease with late onset: first clinical description in Russia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
2. Kishnani P.S., Nicolino M., Voit T. et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006;149(1):89–97.
3. Aulsems M.G., Lochman P., van Diggelen O.P. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. Neurology 1999;52(4): 851–3.
4. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999;105(1–2):151–6.
5. Hopkins P.V., Campbell C., Klug T. et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. J Pediatr 2015;166(1):172–7.
6. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатининемия в клинике нейромышечных болезней. Неврологический журнал 2015;20(5): 26–33. [Nikitin S.S. Asymptomatic hypercreatininemia in the clinic of neuromuscular diseases. Nevrologicheskii zhurnal = Neurologic Journal 2015;20(5):26–33. (In Russ.)].
7. Laforêt P., Nicolino M., Eymard P.B. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. Neurology 2000;55(8): 1122–8.
8. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8(5):267–88.
9. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol 2005;252(8):875–84.
10. van den Hout H.M., Hop W., van Diggelen O.P. et al. The Natural Course of Infantile Pompe's Disease: 20 Original Cases compared with 133 cases from literature. Pediatrics 2003;112(2):332–40.
11. Beethmann M., Straub V., Reuser A. Pompe disease. Bremen: UNI–MED, 2014.
12. Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. Neuromuscul Disord 2015;25(7):548–53.
13. Fardeau M., Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. Handb Clin Neurol 2013;113:1291–7.
14. Huijgen H.J., Sanders G.T., Koster R.W. et al. The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35(8):569–79.
15. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B., Bali D. et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. Mol Genet Metab 2008;93(3):275–81.
16. Castilhos C.D., Mezzalana J., Goldim M.P. et al. Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. Gene 2014;536(2):344–7.
17. Kroos M., Hoogeveen-Westerveld M., Michelakakis H. et al. Update of the pompe disease mutation database with 60 novel GAA sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. Hum Mutat 2012; 33(8):1161–5.
18. http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center.
19. Houdayer C. In silico prediction of splice-affecting nucleotide variants. Methods Mol Biol 2011;760:269–81.
20. Hirschhorn R., Reuser A.J. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New-York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3389–420.
21. Jack R.M., Gordon C., Scott C.R. et al. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. Genet Med 2006;8(5):307–12.
22. Kishnani P.S., Amartino H.M., Lindberg C. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. Mol Genet Metab 2014; 113(1–2):84–91.
23. Engel A.G., Hirschhorn R., Huie M.L. Acid maltase deficiency. By eds.: A.G. Engel, C. Franzini-Armstrong. Myology. New York: McGraw-Hill, 2004. Pp. 1533–52.
24. van der Walt J.D., Swash M., Leake J., Cox E.L. The pattern of involvement of adult-onset acid maltase deficiency at autopsy. Muscle Nerve 1987;10(3): 272–81.
25. Müller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord 2007; 17(9–10):698–706.
26. Shin Y.S. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. Semin Pediatr Neurol 2006;13(2):115–20.
27. Hansen B.F., Asp S., Kiens B., Richter E.A. Glycogen concentration in human skeletal muscle: effect of prolonged insulin and glucose infusion. Scand J Med Sci Sports 1999;9(4):209–13.
28. D'souza R. S., Levandowski C., Slavov D. et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. Circ Heart Fail 2014;7(5):843–9.
29. Rozakis T., Ramsay S.L., Whitfield P.D. et al. Determination of oligosaccharides in Pompe disease by electrospray ionization tandem mass spectrometry. Clin Chem 2002;48(1):131–9.
30. Young S.P., Stevens R.D., An Y. et al. Analysis of a glucose tetrasaccharide elevated in Pompe disease by stable isotope dilution-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Anal Biochem 2003;316(2):175–80.
31. Manwaring V., Prunty H., Bainbridge K. et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. J Inher Metab Dis 2012;35(2):311–6.
32. Sluiter W., van den Bosch J.C., Goudriaan D.A. Rapid ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for a characteristic glycogen-derived tetrasaccharide in Pompe disease and other glycogen storage diseases. Clin Chem 2012;58(7):1139–47.
33. de Koning T.J., Jongbloed J.D., Sikkema-Raddatz B., Sinke R.J. Targeted next-generation sequencing panels for monogenic disorders in clinical diagnostics: the opportunities and challenges. Expert Rev Mol Diagn 2015;15(1):61–70.
34. Bartoli M., Desvignes J.P., Nicolas L., Martin K. Exome sequencing as a second-tier diagnostic approach for clinically suspected dysferlinopathy patients. Muscle Nerve 2014;50(6):1007–10.
35. Seong M.W., Cho A., Park H.W. et al. Clinical applications of next-generation sequencing-based gene panel in patients with muscular dystrophy: Korean experience. Clin Genet 2015.
36. Dai Y., Wei X., Zhao Y. et al. A comprehensive genetic diagnosis of Chinese muscular dystrophy and congenital myopathy patients by targeted next-generation sequencing. Neuromuscul Disord 2015;25(8): 617–24.
37. Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. М: ИД «АБВ-пресс», 2015. С. 448. [Brief

- Neurologist's Reference Book. Exhibit to clinical recommendations in neurology of the EFNS. Moscow: ABV-press, 2015. P. 448. (In Russ.).
38. Bali D.S., Goldstein J.L., Banugaria S. et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160;(1):40–9.
39. Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArme S.L. et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):26–33.
40. Banugaria S.G., Prater S.N., Patel T.T. et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One* 2013;8(6):e67052.
41. Bali D.S., Goldstein J.L., Rehder C. et al. Clinical Laboratory Experience of Blood CRIM Testing in Infantile Pompe Disease. *Mol Genet Metab Rep* 2015;5:76–9.
42. Инструкция по медицинскому применению препарата «Майозайм». [Instruction of the medical application of Mayozaime substance. (In Russ.)].
43. Young S.P., Zhang H., Corzo D. et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med* 2009;11(7):536–41.
44. Sluiter W., van den Bosch J.C., Goudriaan D.A. et al. Rapid ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for a characteristic glycogen-derived tetrasaccharide in Pompe disease and other glycogen storage diseases. *Clin Chem* 2012;58(7):1139–47.
45. Chien Y.H., Goldstein J.L., Hwu W.L. et al. Baseline Urinary Glucose Tetrasaccharide Concentrations in Patients with Infantile- and Late-Onset Pompe Disease Identified by Newborn Screening. *JIMD Rep* 2015;19:67–73.
46. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71:12–36.
47. Мазанкова Л.Н., Котлукова Н.П., Сорока С.Г. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2005;(6):89–92. [Mazankova L.M., Kotlukova N.P., Soroka S.G. et al. Difficulties in the diagnostics of Pompe disease at infants. *Pediatrya = Pediatry* 2005;(6):89–92. (In Russ.)].

Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Д.С. Дружинин¹, Е.С. Наумова², С.С. Никитин²

¹Кафедра нервных болезней с курсом медицинской генетики и детской неврологии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2

Контакты: Дмитрий Сергеевич Дружинин druzhininids@gmail.com

Проведено сравнение качественных и количественных характеристик ультразвуковой картины срединного, локтевого нервов на разных уровнях и спинномозговых нервов у 13 пациентов (средний возраст $40,4 \pm 12,6$ года) с мультифокальной моторной нейропатией (ММН) и 7 пациентов (средний возраст $47,3 \pm 11,2$ года) с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП). Выявлено отличное от нормы количественное увеличение площади поперечного сечения исследуемых нервов у пациентов с анализируемыми полинейропатиями. Большая выраженность асимметрии значений площади поперечного сечения была представлена у пациентов с ММН, в то время как у больных ХВДП наблюдался преимущественно симметричный паттерн. Количественные характеристики не позволяют дифференцировать указанные варианты дисиммунных нейропатий. Однако в процессе исследования были выделены 3 типа изменений нервных стволов, встречающиеся как при ММН, так и при ХВДП. Представленные типы имеют разную частоту встречаемости у пациентов с ММН (2-й тип; 69,2 %) и ХВДП (3-й тип; 85,8 %), что может быть использовано в качестве критерия дифференциальной диагностики, дополняющего электромиографию как основной диагностический метод при исследуемых вариантах дисиммунных нейропатий.

Ключевые слова: дисиммунная нейропатия, ультразвуковое исследование периферических нервов, площадь поперечного сечения нерва, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия, блок проведения

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73

Nerve sonography in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

D.S. Druzhinin¹, E.S. Naumova², S.S. Nikitin²

¹Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Genetics and Pediatric Neurology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Revolutionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology", Society of Experts in Neuromuscular Disease; Build. 2, 17 Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia

The quantitative ultrasound characteristics (USC) of the median, ulnar nerve at different levels and the spinal nerves in patients with multifocal motor neuropathy (MMN; $n=13$; $40,4 \pm 12,6$ years old) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP; $n=7$; $47,3 \pm 11,2$ year old) did not reveal statistical difference in cross sectional area (CSA) between analyzed groups. Patients with MMN have more pronounced asymmetry of CSA in comparison with CIDP patients which have a symmetrical pattern of diffuse nerve involvement. Quantitative USC has shown to be not informative enough in differentiation of MMN and CIDP. The qualitative analysis (QA) according to 3 described types of nerve changes has shown that CIDP is characterized by the prevalence of type 3 pattern (85.8 %) while MMN – by type 2 (69.2 %). The sensitivity and specificity of proposed QA patterns in nerve USC need to be analyzed in additional investigations.

Key words: dysimmune neuropathies; nerve sonography; cross sectional area of the nerve; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; multifocal motor neuropathy; conduction block

Введение

Дисиммунные нейропатии (ДН) характеризуются нарушением целостности миелиновой оболочки, струк-

туры перехватов Ранвье, а также молекулярных структур, поддерживающих контакт аксолеммы с шванновскими клетками вследствие иммуноопосредованных про-

цессов. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) и мультифокальная моторная нейропатия (ММН) относятся к ДН, выявление которых представляет значительные сложности. Это часто приводит к существенной задержке установления диагноза и назначения своевременного лечения, а также относительно малому числу диагностированных случаев. Раннее начало патогенетической терапии является критичным для успешного контроля течения заболевания и обеспечения качества жизни пациента. Гетерогенность клинических проявлений ДН, отсутствие достоверных серологических изменений, включая повышение титра иммуноглобулинов (Ig) класса М к ганглиозиду GM1, по-прежнему делают электромиографическое (ЭМГ) исследование основным методом диагностики и оценки функционального состояния периферических нервов при ДН. Предложены электрофизиологические критерии диагностики и дифференциальной диагностики ММН и ХВДП [1].

Морфологические изменения в биоптатах периферических нервов у пациентов с ХВДП выявляют воспалительные изменения с гипертрофией миелиновой оболочки спинальных корешков, сплетений, а также на всем протяжении нервов [2]. Морфологическое исследование при ММН не получило распространения в связи с противоречивыми результатами, полученными у небольшого числа пациентов при биопсии нерва на участке с блоком проведения, а также ряда методических трудностей [3–5]. В 2 случаях в биоптатах пациентов с ММН обнаружены изменения в виде небольших воспалительных инфильтратов, у которых патологическая значимость и иммунная природа остались неясными [5]. У 1 больного в биоптате участка увеличенного нерва выявлены аксоны с признаками хронической демиелинизации и участками изменений по типу «луковичных головок», по данным иммуногистохимического анализа было обнаружено положительное окрашивание протеина S-100 в составе участка «луковичной головки», свидетельствующее об изменении шванновской клетки [4]. По сравнению с группой контроля у пациентов с ММН определяется дегенерация аксонов моторных волокон в 1–10 % случаев при анализе расчесанных волокон и ультраструктурном анализе. Инвазивное прижизненное изучение периферических нервов не входит в обязательные критерии диагностики обсуждаемых заболеваний.

В последние годы для нейровизуализации изменений нервов применяют магнитно-резонансную томографию МРТ и ультразвуковое исследование (УЗИ) [6–8]. Каждый из данных вспомогательных методов диагностики обладает как достоинствами, так и недостатками. Простота и низкая себестоимость УЗИ делают его более доступным. Комбинация функциональных ЭМГ-характеристик и структурные изменения при УЗИ позволяют детально оценивать состояние периферического нерва при разных формах патологии.

Описание сонографических характеристик периферических нервов при ММН и ХВДП, а также поиск различий между рассматриваемыми заболеваниями являются попыткой получить дополнительную информацию для дифференциальной диагностики.

Цель исследования — сравнить результаты измерения площади поперечного сечения (ППС) нервов верхних конечностей, спинномозговых нервов у пациентов с ММН и ХВДП и определить основные сонографические характеристики рассматриваемых состояний.

Материалы и методы

Было проведено УЗИ у 13 пациентов с ММН и 7 пациентов с ХВДП (табл. 1). Во всех случаях диагнозы устанавливались в соответствии с критериями Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) [1]. УЗИ выполняли на разных стадиях развития заболевания. В группу контроля, сформированную по принципу «случай—контроль», вошли 20 здоровых добровольцев.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ММН и ХВДП

Возраст, лет	Пол	Возраст начала болезни, лет	Длительность болезни, лет	Получаемое лечение	Число курсов терапии
ММН					
25	М	23	2	— — (спонтанная ремиссия)	—
40	Ж	30	10	ВВИГ	4
54	М	49	5	ВВИГ	16
59	Ж	59	0,4	—	—
43	М	35	8	ВВИГ	16
41	Ж	21	20	ВВИГ	2
32	Ж	29	3	ВВИГ	12
43	Ж	39	4	ВВИГ	20
53	М	46	7	ВВИГ	15
58	М	55	3	ВВИГ	15
29	М	29	0,1	—	—
35	М	32	3	ВВИГ	4
50	М	47	3	ВВИГ	2
ХВДП					
37	М	37	0,4	Преднизолон	1
56	М	50	6	Преднизолон	
32	Ж	23	9	Преднизолон	> 10
73	М	69	4	Преднизолон	5
57	Ж	54	2,5	Преднизолон	1
53	Ж	50	3	—	—
64	М	60	4	—	—

Примечание. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины.

Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение обследования.

УЗИ проводили на сканере “Sonoscape Pro” (Китай) в режиме серой шкалы с линейным датчиком в диапазоне частот 9–14 МГц с использованием поперечного

и продольного сканирования. Были исследованы с обеих сторон на разных уровнях (рис. 1): срединный нерв (запястье, круглый пронатор, средняя треть плеча), локтевой нерв (запястье, локтевой сгибатель запястья, средняя треть плеча), плечевое сплетение (1-е ребро,



Рис. 1. Положение датчика на разных уровнях и ультразвуковая (УЗ) картина периферических нервов, соответствующая этому положению: а – уровень запястья MN1; б – уровень верхней трети предплечья MN2; в – уровень средней трети плеча MN3; г – плечевое сплетение

межлестничных промежутков) и спинномозговые нервы (выход из поперечных отростков позвонков). Для обследования были выбраны срединный и локтевой нервы, как наиболее удобные для визуализации в проксимальном и дистальном отделах, что также отмечалось другими авторами [9, 10].

В каждом случае измеряли диаметр нерва от гиперэхогенной границы (адвентициальная оболочка). ППС нерва рассчитывали по общепринятой формуле:

$$S = \pi \times D_1 \times D_2 / 4,$$

где D_1 и D_2 — минимальный и максимальный поперечные размеры нерва. Для срединного и локтевого нервов также определяли значение интраневральной вариабельности (ИВ) — соотношение максимальной и минимальной ППС в соответствии с предложенным алгоритмом оценки одного нерва от запястья до подмышечной впадины [11]. Оценивали градиент асимметрии (ГАС) ППС нерва — отношение средней ППС нерва для всех исследованных уровней справа и слева.

Статистическую обработку проводили с использованием программы «Statistica 7.0». Результаты измерения ППС у пациентов с ММН, ХВДП и в группе контроля соответствуют критериям согласия нормального распределения. Для проверки достоверности различий между группами использовали критерий согласия Пирсона (критерий согласия χ^2) как наиболее подходящий для выборки с малым значением переменных.

Результаты

При УЗИ периферических нервов в группе контроля получены следующие средние значения, принятые за норму (медиана ± 2 стандартных отклонения): срединный нерв на уровне запястья (MN1) — 11 мм², на уровнях локтевого сгиба (MN2) и плеча (MN3) — 7 мм²; локтевой нерв на уровне запястья (UN1), локтевого сгибателя запястья (UN2) и средней трети плеча (UN3) — 8 мм²; ГАС для срединного и локтевого нервов $\leq 1,2$; ГАС для спинномозговых нервов $\leq 1,5$; ИВ для срединного и локтевого нервов $\leq 2,0$. ППС спинномозговых нервов $C5 \leq 7$ мм², $C6 \leq 9$ мм², $C7 \leq 9$ мм².

В группе ММН были обследованы 8 мужчин и 5 женщин (средний возраст $40,4 \pm 12,6$ года). Возраст начала заболевания колебался от 21 до 59 лет, продолжительность болезни — от 1 мес до 20 лет. Постоянно получали патогенетическое лечение ВВИГ, впервые назначенное на разных сроках болезни в стандартной дозе 2 г/кг массы тела 4 раза в год 5 пациентов.

В группе ХВДП были обследованы 4 мужчин и 3 женщины (средний возраст $47,3 \pm 11,2$ года). Возраст начала заболевания — 23–69 лет. Преднизолон в максимальной дозе 1 мг/кг массы тела в момент обострения, с последующим снижением до поддерживающей дозы получали 4 пациента. Число обострений колебалось от 1 до 10 за период наблюдения. Терапия ВВИГ не про-

водилась в связи с отсутствием финансовых возможностей у больных ХВДП.

Результаты УЗИ периферических нервов у пациентов с ММН и ХВДП представлены в табл. 2, 3.

Мы выявили у больных ММН и ХВДП отличное от нормы наличие увеличения ППС периферических нервов. При рассмотрении изменений в зависимости от уровня анализа ППС справа оказалось, что при ММН в области запястья UN1 отклонения от нормы не выявлено ни в одном случае, на уровне UN2 изменения обнаружены у 4 (30 %) человек, а на уровне UN3 — у 8 (60 %).

При рассмотрении в той же группе изменений ППС слева: на уровне UN1 изменения встречаются у 3 (23 %) человек, на уровне UN2 — у 6 (46 %) и на уровне UN3 — у 11 (84 %).

Аналогичный анализ при исследовании состояния срединного нерва показал, что изменения на уровне MN1 справа и слева отмечаются в 4 (30 %) и 5 (38 %) случаях, на уровне MN2 — в 4 (30 %) и 7 (53 %), а на уровне MN3 — в 12 (92 %) и 11 (84 %).

При ХВДП на уровне UN1 справа и слева ППС нерва увеличена у 3 (42 %) и 4 (57 %) пациентов, на уровне UN2 — у 4 (57 %) и 6 (75 %), а на уровне UN3 — у 6 (85 %) и 6 (85 %). Для срединного нерва отмечено сходное распределение по частоте обнаружения изменений в более проксимальных отделах при измерениях на уровнях MN2 и MN3. При этом на уровне MN1 изменения встречались у 6 (85 %) и 5 (71 %) пациентов соответственно справа и слева.

При рассмотрении УЗИ-изменений периферических нервов при ММН и ХВДП, наряду с изменением морфометрических характеристик, наблюдалось наличие качественных изменений сонографической поперечной и продольной архитектоники нерва.

В норме структура нерва характеризуется относительно равномерной ППС по ходу всего нервного ствола, наличием характерного фасцикулярного строения без значимой вариабельности размера фасцикул. В случае ММН или ХВДП выявленные изменения нервов можно разделить на основных 3 типа.

При 1-м типе (рис. 2) наблюдаются равномерное утолщение нервных стволов, мелкозернистая гипохогенная структура без нормальной дифференцировки на отдельные фасцикулы, что отражает в большей степени отек нерва.

При 2-м типе (рис. 3) выявляется равномерное утолщение нерва аналогично 1-му типу, но при поперечном сканировании обнаруживается нарушение нормальной фасцикулярной структуры с наличием 2–3 увеличенных фасцикулов. При продольном и поперечном сканировании четко определяется гиперэхогенная прослойка утолщенного эндоневрия. Поскольку при УЗИ поперечного сечения нерва нельзя быть полностью уверенными в том, что увеличенный гипохогенный фасцикул не представляет комбина-

Таблица 2. ППС периферических нервов на разных уровнях у пациентов исследуемых групп

Воз- раст, лет	ППС, мм²												ГАС локте- вого нерва	ГАС сре- днего нерва	ИВ локтевого нерва		ИВ срединного нерва	
	правая рука			левая рука														
	срединный нерв			локтевой нерв			срединный нерв											
	локтевой нерв			локтевой нерв			срединный нерв											
	UN1	UN2	UN3	MN1	MN2	MN3	UN1	UN2	UN3	MN1	MN2	MN3						
Группа пациентов с ММН (n = 13)																		
25	4,2	5,2	28,6	7,2	5,4	20,2	3,7	5,1	10,7	5,4	6,2	8,6	1,50	1,30	6,80	2,80	3,70	1,59
40	6,0	4,6	4,3	5,6	6,4	15,9	3,1	6,7	11,0	6,0	7,5	7,4	1,11	1,08	1,39	3,54	2,83	1,23
54	6,8	7,7	10,6	16,1	10,9	17,1	7,9	30,4	16,4	8,2	5,8	16,4	2,42	1,68	1,55	3,84	1,56	2,82
59	3,2	7,9	5,5	7,9	5,8	6,0	9,6	9,1	11,2	7,0	16,4	10,5	1,73	1,71	2,46	1,23	1,32	2,34
43	8,5	20,4	18,2	15,0	8,2	15,9	8,0	13,9	21,2	15,1	10,5	18,4	1,18	1,11	2,40	2,46	1,93	1,75
41	5,8	3,8	4,5	5,5	6,8	29,5	5,7	7,9	6,8	6,3	5,5	17,6	1,42	1,20	1,52	1,38	5,36	3,20
32	4,0	7,0	8,8	7,4	8,1	10,1	3,1	8,0	16,7	8,2	7,5	10,0	1,17	1,01	2,20	5,38	1,36	1,33
43	7,0	11,4	12,2	18,2	9,5	29,9	19,4	25,4	21,1	15,4	11,7	18,0	2,30	1,13	1,74	1,30	3,14	1,53
53	2,7	3,2	6,4	4,3	5,8	21,4	5,7	6,2	5,3	5,6	10,5	10,1	1,69	1,12	2,37	1,16	4,97	1,80
58	4,0	4,1	11,6	8,5	14,0	14,3	4,2	9,4	13,0	8,3	11,2	24,2	1,50	1,01	2,90	3,09	1,68	2,91
29	4,5	5,8	8,4	6,9	6,2	9,2	8,6	4,1	10,1	8,2	6,2	13,6	1,20	1,16	1,86	3,02	1,48	2,46
35	4,5	13,2	15,9	8,6	13,2	12,2	4,8	10,6	13,2	14,4	9,7	17,3	1,46	1,15	3,50	2,75	1,53	1,20
50	4,7	13,1	20,5	11,7	6,2	25,5	6,2	11,8	15,0	14,4	13,8	17,5	1,06	1,20	4,30	2,41	4,11	1,26
Группа пациентов с ХВДП (n = 7)																		
37	14,8	10,2	15,8	21,7	17,6	12,5	18,6	9,8	10,6	16,6	15,2	8,6	1,05	1,28	1,54	1,89	1,73	1,93
56	8,6	6,5	7,8	9,6	8,5	12,2	5,7	7,2	7,9	5,6	8,7	7,7	1,10	1,38	1,32	1,38	1,43	1,38
32	9,4	12,3	16,2	20,4	12,7	26,4	8,7	10,2	13,3	15,4	17,2	19,1	1,18	1,16	1,72	2,07	2,08	1,24
73	7,8	7,8	9,6	8,6	9,9	10,5	10,3	12,9	15,6	8,6	6,7	8,6	1,54	1,22	1,23	1,51	1,22	1,28
57	6,3	7,2	8,6	9,6	12,5	16,6	6,5	8,8	11,2	15,6	17,2	16,3	1,20	1,27	1,36	1,10	1,72	1,04
53	6,9	18,4	19,4	6,9	13,6	8,6	7,6	8,9	10,5	7,2	12,6	11,9	1,66	1,09	2,80	1,38	1,58	1,66
64	13,2	9,2	14,5	9,5	14,8	13,2	15,2	8,7	16,2	8,5	9,8	12,1	1,08	1,24	1,09	1,86	1,38	1,42
Группа контроля (n = 20)																		
	3,7 ±2,8	4,4 ±2,9	4,5 ±2,1	7,4 ±4,2	4,5 ±2,1	7,1 ±3,2	2,8 ±1,7	3,4 ±1,1	3,6 ±2,2	4,00 ±0,72	3,52 ±0,87	5,38 ±0,66	1,06 ± 0,40	1,18 ± 0,50	1,2 ± 0,1	1,70 ± 0,61	1,31 ± 0,20	1,25 ± 0,08

Примечание. Данные литературы ППС [6]: MN1 – 8,40 ± 2,13 мм²; MN2 – 6,6 ± 1,7 мм²; MN3 – 8,3 ± 2,8 мм²; ИВ – 1,45 ± 0,13 мм²; UN1 – 5,1 ± 1,3 мм²; UN2 – 5,30 ± 1,22 мм²; UN3 – 5,4 ± 1,5 мм²; ИВ – 1,51 ± 0,52 мм².

Таблица 3. Результаты измерения ППС спинномозговых нервов плечевого сплетения у пациентов исследуемых групп

Возраст, лет	ППС, мм ²						ГАС		
	правая сторона			левая сторона					
	C5	C6	C7	C5	C6	C7	C5	C6	C7
<i>Группа пациентов с ММН (n = 13)</i>									
25	5,4	8,8	4,2	8,6	7,8	9,8	1,59	1,12	2,30
40	6,6	13,3	14,0	5,6	8,6	19,5	1,17	1,54	1,39
54	3,8	3,6	17,5	6,0	4,5	9,8	1,57	1,25	1,78
59	3,7	4,7	5,5	3,7	4,1	4,4	1,00	1,14	1,25
43	5,5	57,7	27,7	15,4	28,0	19,0	2,8,	2,06	1,45
41	5,4	11,3	16,5	4,6	5,9	16,5	1,17	1,91	1,00
32	8,8	6,6	10,6	11,2	9,6	18,8	1,27	1,45	1,77
43	2,7	3,2	3,4	3,3	4,6	3,8	1,2,	1,43	1,11
53	3,9	13,0	13,1	5,8	10,1	10,8	1,48	1,28	1,21
58	7,3	19,0	20	8,2	22,3	16,6	1,12	1,17	1,22
29	7,4	9,7	14,5	6,0	7,4	10,0	1,23	1,31	1,45
35	15,6	24,2	21,0	9,0	10,4	19,7	1,73	2,32	1,06
50	9,7	16,9	16,6	16,0	21,3	30,0	1,64	1,26	1,80
<i>Группа пациентов с ХВДП (n = 7)</i>									
37	8,9	27,6	21,8	8,8	19,4	18,4	1,01	1,42	1,18
56	7,5	9,8	9,9	7,8	8,6	9,7	1,04	1,13	1,02
32	9,4	22,3	23,3	8,5	24,4	22,5	1,11	1,10	1,04
73	8,9	15,6	17,6	7,5	14,2	13,2	1,18	1,09	1,33
57	14,9	12,1	13,7	13,2	13,9	15,2	1,13	1,15	1,11
53	8,5	9,0	9,0	8,7	15,5	14,8	0,97	1,72	1,64
64	6,5	9,5	8,4	7,6	9,9	10,5	1,16	1,04	1,25
<i>Группа контроля (n = 20)</i>									
	5,4 ± 2,96	4,05 ± 1,62	5,7 ± 2,54	4,9 ± 3,2	5,1 ± 0,5	5,5 ± 0,9	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,8

Примечание. Данные литературы ППС [6]: C5 – 5,66 ± 1,02 мм²; C6 – 8,98 ± 1,65 мм²; C7 – 10,43 ± 1,86 мм².

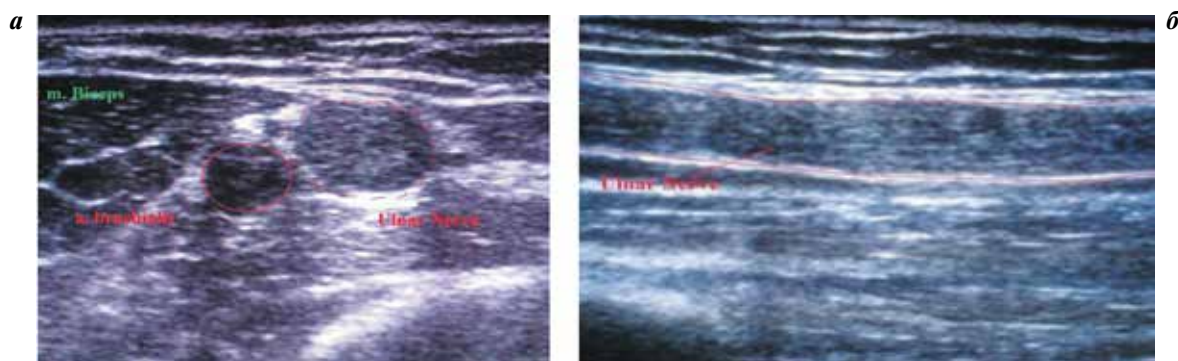


Рис. 2. Утолщение локтевого нерва на уровне плеча у пациента с ММН (25 лет): а – поперечное сканирование; б – продольное сканирование

цию нескольких фасцикулов с неразличимой границей между ними, проведено дополнительное продольное сканирование нерва. Это позволило показать, что в данном случае гипоехогенный фасцикул является само-

стоятельным образованием, отделенным от окружающих тканей.

Максимальное утолщение выражено на уровне плеча; на предплечье нерв имел равномерное сужение

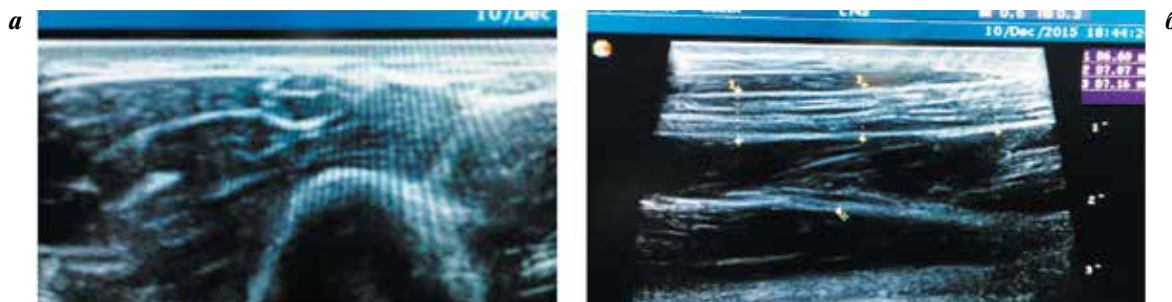


Рис. 3. Утолщение локтевого нерва на уровне плеча у пациента с ММН (32 года): а — поперечное сканирование; б — продольное сканирование

до нормальных значений с появлением четко различимой фасцикулярной структуры. Данный тип утолщения мы наблюдали у 1 пациента с ММН. При продольном сканировании утолщенный нерв имел ровный четкий внешний контур, без дополнительных включений в структуре.

При 3-м типе изменения нервов обнаруживаются веретеновидные разнокалиберные утолщения/сужения участков нерва разной протяженности (рис. 4). Нерв отличается характерной неровностью контура. При продольном сканировании в местах максимального изменения анализ поперечного строения нерва выявляет наличие увеличенных фасцикулов без гиперэхогенного утолщения эндоневрия.

Таким образом, удалось определить качественные различия утолщений периферических нервов у пациентов с исследуемыми вариантами ДН (табл. 4).

Для пациентов с ХВДП характерно возрастание ППС преимущественно за счет одиночных фасцикул, которые чередуются с увеличением с другими на всем протяжении нерва. Представленные данные позволяют выделить разную частоту встречаемости качественных изменений периферических нервов у пациентов с анализируемыми нейропатиями. Для пациентов с ММН чаще встречается 2-й тип (66 % случаев). При ХВДП 3-й тип изменений периферических нервов наблюдается в подавляющем большинстве случаев, 2-й тип — в единичных, а 1-й тип не встречается совсем (табл. 5).

В процессе анализа качественных различий утолщений стволов плечевого сплетения и спинномозговых нервов у пациентов исследуемых групп обнаружено не было.

Обсуждение

Начиная с 2000 г., после первого сообщения о наличии изменений сплетений и нервов по данным УЗИ у пациентов с ДН [8, 9, 11–13], интерес к возможностям этого метода при патологии периферических нервов неуклонно растет [14]. В ряде исследований показано увеличение ППС нервов при ХВДП [9, 10, 12], в основе которого лежат классические гистологические изменения нервов по типу «луковичных головок», как следствие чередующихся процессов демиелинизации/ремиелинизации. Увеличение ППС определяется как в проксимальных, так и в дистальных участках нервов, что свидетельствует об относительной генерализации иммуноопосредованной демиелинизации [7, 10, 15].

Изменения параметров УЗИ описаны и при ММН [6, 7, 13, 14]. В отличие от ХВДП, при которой нейрофизиологические отклонения в целом коррелируют с данными сонографического исследования нервов, попытки корреляции блока проведения и скорости распространения возбуждения при ММН с увеличением ППС не увенчались успехом [6, 7, 15]. Более того, ЭМГ- и УЗ-изменения при ММН не коррелируют с двигательным дефицитом [3], что значительно осложняет диагностику, дифференциальную диагностику и трактовку получаемых результатов. Если блок проведения связывают с дисфункцией ионных каналов в области перехватов Ранвье и локальной паранодальной демиелинизацией, то бессимптомное увеличение ППС вне блока проведения и отсутствие корреляции изменений с данными ЭМГ изучены недостаточно [6, 7].

Несмотря на большое число работ, посвященных изменениям УЗ-параметров при ДН, основным при-

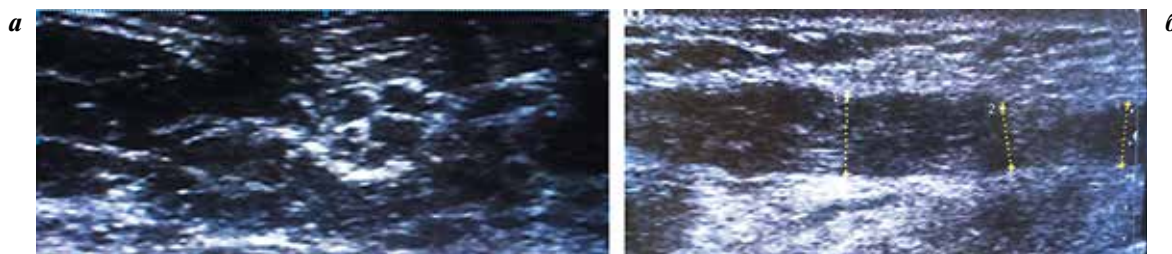


Рис. 4. Утолщение локтевого нерва на уровне плеча у пациента с ХВДП (53 года): а — поперечное сканирование; б — продольное сканирование

Таблица 4. Характеристика основных типов утолщения на примере локтевого нерва при ДН

Признак	1-й тип	2-й тип	3-й тип	Группа контроля
Пример УЗ-изображений локтевого нерва				
Описание сонографической картины поперечного утолщения	Нерв округлой формы, нет дифференцировки на фасцикулы, мелкозернистые включения в нерве	Нерв округлой формы, выделяются 2–3 увеличенных фасцикула, разделенных гиперэхогенным эпиневрием	Нерв неправильной формы, на фоне нормальных фасцикулов выделяются 1–2 увеличенных	Нерв округлой формы, имеет дифференцировку на отдельные неувеличенные фасцикулы
Изображение продольного сканирования				
Описание продольного сканирования	Четкие ровные границы, бокаловидное расширение, нерв имеет однородную структуру	Четкие ровные границы, бокаловидное расширение, гиперэхогенные продольные линии	Неровный контур с участками сужения/расширения, единичные гиперэхогенные линии	Ровный контур, нет расширения, ровные гиперэхогенные продольные структуры
Схематическое изображение утолщения				
Локализация максимального утолщения нерва	Уровень плеча	Уровень плеча, верхней и средней трети предплечья	Диффузно по длиннику	—

Таблица 5. Частота встречаемости типов утолщения периферического нерва у пациентов с ХВДП и ММН

Форма патологии	Норма	Встречаемость УЗ-изменения периферического нерва, n (%)		
		1-й тип	2-й тип	3-й тип
ММН (n = 13)	—	2 (15,3)	9 (69,2)	2 (15,3)
ХВДП (n = 7)	—	—	1 (14,2)	6 (85,8)
Контроль (n = 20)	100 %	—	—	—

знанным диагностическим методом ММН и ХВДП остается ЭМГ.

В настоящем исследовании проведено сопоставление основных количественных характеристик доступных при УЗИ периферических нервов и плечевого сплетения при ММН и ХВДП.

Измерения срединного нерва на 3 уровнях представлены на рис. 5, 6. Несомненно, все параметры рассматриваемых патологий отличаются от нормы. Большой интерес представляет анализ результатов ППС на разных уровнях при ММН и ХВДП (табл. 6, 7).

В случае ММН увеличение ППС чаще является асимметричным и, в большей степени, проксимальным, что отчетливо прослеживается при рассмотрении

изменений как срединного, так и локтевого нервов. При ХВДП изменения ППС в нервах симметричны и относительно диффузны (нерв вовлекается по всему длиннику). Эти данные в целом совпадают с выводами, ранее сделанными в литературе [6, 7].

Вопрос о том, насколько значимы изменения ППС нервов в дистальных отделах руки, а именно в карпальном канале и канале Гийона, требует дальнейшего анализа на большем числе случаев. Увеличение ГАС при ММН для локтевого нерва встречается в 2,6 раза чаще, чем для срединного, а при ХВДП значение ГАС одинаково для обоих нервов (см. табл. 2). Таким образом, срединный и локтевой нервы при ХВДП поражаются в области запястья обычно симметрично и в большем

Таблица 6. Распространение утолщения срединного нерва на разных уровнях измерения

Локализация	Распространение утолщения, n (%)		
	MN1	MN2	MN3
ММН			
Справа	4 (30,7)	4 (30,7)	12 (92,3)
Слева	5 (38,4)	7 (53,8)	11 (84,6)
ХВДП			
Справа	6 (85,7)	6 (85,7)	7 (100)
Слева	5 (71,4)	7 (100)	7 (100)

числе случаев. Изменение срединного нерва при ММН и ХВДП в карпальном канале, по данным УЗИ, едва ли связано с сопутствующим синдромом карпального канала и не исключает связь с основным патологическим процессом. Дифференциально-диагностическая значимость поражения нерва в карпальном канале при ММН требует дальнейшего анализа с использованием большего числа случаев и нейрофизиологических методов тестирования.

Таблица 7. Распространение утолщения локтевого нерва на разных уровнях измерения

Локализация	Распространение утолщения, n (%)		
	UN1	UN2	UN3
ММН			
Справа	—	4 (30,7)	8 (61,5)
Слева	3 (23,0)	6 (46,1)	11 (84,6)
ХВДП			
Справа	3 (42,8)	4 (57,1)	6 (85,7)
Слева	4 (57,1)	6 (85,7)	6 (85,7)

При попытке выделить различия в выраженности и представленности количественных изменений УЗ-параметров оказалось, что только по 2 параметрам имеется достоверное различие (табл. 8), что делает невозможным их использование на практике.

Анализ изменения ППС на уровне спинномозговых нервов показал, что в обоих случаях чаще всего утолщению подвержены нервы С7 и С6, одинаково с обеих сторон как при ММН, так и при ХВДП (табл. 9). При

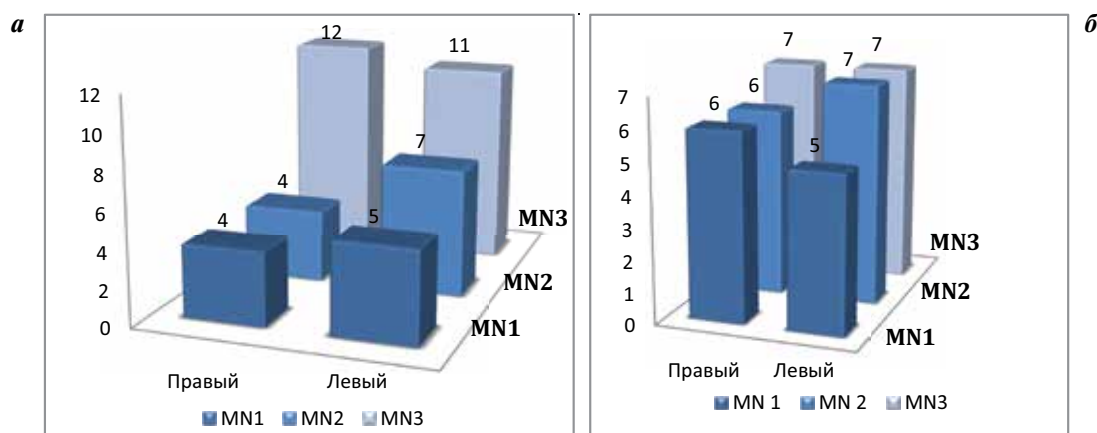


Рис. 5. Число срединных нервов с ППС > нормы на 3 уровнях: а – при ММН; б – при ХВДП

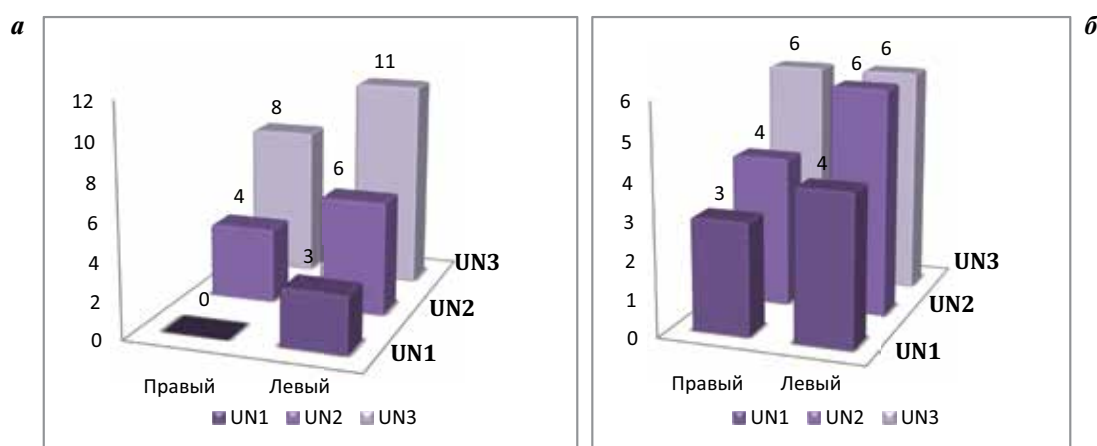


Рис. 6. Число локтевых нервов с ППС > нормы на 3 уровнях: а – при ММН; б – при ХВДП

Таблица 8. Частота встречаемости изменений периферических нервов у пациентов с ММН и ХВДП

Признак	Частота, n (%)		p
	ММН, 13 (100)	ХВДП, 7 (100)	
ППС больше нормы, срединный нерв	3 (11,5)	10 (71,00)	< 0,05
ППС больше нормы, локтевой нерв	2 (7,6)	6 (42,80)	> 0,05
ППС > 24 мм ² , локтевой нерв	3 (23,0)	—	—
ППС > 21 мм ² , срединный нерв	5 (38,4)	2 (14,20)	> 0,05
ГАС для локтевого нерва	8 (61,0)	2 (28,00)	> 0,05
ГАС для срединного нерва	3 (23,0)	1 (14,20)	> 0,05
ИВ, срединный нерв	11 (42,03)	1 (7,14)	> 0,05
ИВ, локтевой нерв	16 (61,5)	2 (14,20)	< 0,05

Таблица 9. Увеличение ППС спинномозговых нервов у пациентов исследуемых групп

Нерв	Локализация	Увеличение ППС, n (%)		p
		ММН (n = 13)	ХВДП (n = 7)	
C5	Справа	—	—	—
	Слева	2 (15, 3)	1 (14,2)	> 0,05
C6	Справа	7 (53,8)	7 (100)	> 0,05
	Слева	6 (46,1)	6 (85,7)	> 0,05
C7	Справа	10 (76,9)	6 (85,7)	> 0,05
	Слева	9 (69, 2)	7 (100)	> 0,05

ХВДП изменение нервов наблюдается чаще, но наблюдаемая тенденция не достоверна. Также отмечено, что нерв C5 практически не вовлекается.

В связи с этим необходимо рассматривать выделенные типы экоструктурных особенностей утолщения нервов у пациентов с ММН и ХВДП. Ранее анало-

гичные попытки были сделаны только для ХВДП [12]. Выделены 3 класса изменения экоструктуры нерва в зависимости от числа гипоехогенных и гиперэхогенных фасцикулов в нерве, которые коррелировали с длительностью заболевания и активностью процесса. В отличие от выделенной сонографической картины в исследовании L. Padua и соавт. [2], нами описаны изменения экоструктуры нерва, характерные для ХВДП и ММН. Так, у пациентов с ММН чаще встречался 2-й тип изменений (увеличение размеров 2–3 фасцикулов), тогда как при ХВДП в подавляющем большинстве случаев встречался 3-й тип (чередование веретеновидных утолщений и сужений участков нерва разной протяженности).

Заключение

По данным ультразвукового сканирования нами выявлено увеличение ППС срединного и локтевого нервов, а также спинномозговых нервов, у пациентов с ММН и ХВДП, однако в качестве дифференцирующего признака этот показатель не может быть использован. Настораживающим признаком является асимметрия сонографических изменений в периферических нервах, которая имеет большую выраженность и частоту при ММН, в то время как ХВДП характеризуется более симметричными и диффузными изменениями нервов. Выделенные нами типы экоструктуры периферических нервов при УЗИ могут служить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике ММН и ХВДП, которые, тем не менее, нуждаются в подтверждении на большей выборке пациентов. Следует особо отметить, что проведенный нами анализ выявленных изменений не умаляет ведущей роли нейрофизиологических исследований в диагностике ДН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, равном участии в проведении исследования, обработке материала и написании статьи. Работа была выполнена при некоммерческой поддержке Учебного центра по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):295–301.
2. Padua L., Granata G., Sabatelli M. et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):160–5.
3. Taylor B.V., Dyck P.J., Engelstad J. et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(2):129–37.
4. Auer R.N., Bell R.B., Lee M.A. Neuropathy with onion bulb formations and pure motor manifestations. *Can J Neurol Sci* 1989;16(2):194–7.
5. Kaji R., Oka N., Tsuji T. et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993;33(2):152–8.
6. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H. et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2005;65:305–7.
7. Kerasnoudis A. Correlation of sonographic and electrophysiological findings in a patient with multifocal motor neuropathy. *J Neuroimaging* 2014;24(3):305–7.
8. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013;260(12):3115–21.
9. Matsuoka N., Kohriyama T., Ochi K. et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004;219(1–2):15–21.
10. Grimm A., Décard B.F., Athanasopoulou I. et al. Nerve ultrasound

for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2015;262(4): 870–80.

11. Padua L., Martinoli C., Pazzaglia C. et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve* 2012;45(5):730–3.

12. Zaidman C.M., Al-lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normal

and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40(6):960–6.

13. Goedee H.S., Brekelmans G.J., van Asseldonk J.T. et al. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy – a review of the literature. *Eur J Neurol* 2013;20(10):1342–51.

14. Taniguchi N., Itoh K., Wang Y. et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Ultrasound* 2000;28(9):488–91.

15. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2014;25(2):207–16.

Случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования: современные подходы к дифференциальной диагностике миотоний Томсена и Беккера

С.А. Курбатов¹, С.С. Никитин², С.Н. Иллариошкин³, П. Гундорова⁴, А.В. Поляков⁴

¹АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018, Воронеж, пл. Ленина, 5А;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»,
Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115487, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Сергей Александрович Курбатов kurbatov80@gmail.com

Врожденная миотония (ВМ) — самая частая форма из группы наследственных недистрофических миотоний, развивающаяся в результате мутации гена *CLCN1* и нарушения работы ионных каналов хлора мембраны мышечных волокон. ВМ включает 2 аллельные формы: болезнь Томсена с аутосомно-доминантным типом наследования и болезнь Беккера с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обе формы имеют одинаковые клинические проявления в виде гипертрофии скелетных мышц, транзиторной слабости, генерализованных миотонических феноменов, дебюта в раннем возрасте и стационарного течения, а также схожих изменений при нейрофизиологическом обследовании мышц. В отягощенных семьях часто диагностируется 1 больной ВМ. В ряде случаев при горизонтальной сегрегации заболевания описывают больше 1 мутации в гене *CLCN1*. Это затрудняет не только установление нозологического диагноза миотонии, но и последующее медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях даже после определения генотипа больного. Представлен подтвержденный случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования и ограниченными клиническими проявлениями с учетом современных подходов дифференциальной диагностики 2 заболеваний.

Ключевые слова: врожденная миотония, миотония Томсена, миотония Беккера, ген *CLCN1*, псевдоминантный тип наследования, недистрофическая миотония, миотонические разряды, короткий тест с нагрузкой, декремент М-волны

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-74-81

A case of Becker myotonia with pseudodominant inheritance: current approaches to the differential diagnosis of Thomsen's and Becker's myotonia congenita

S.A. Kurbatov¹, S.S. Nikitin², S.N. Illarioshkin³, P. Gundorova⁴, A.V. Polyakov⁴

¹Voronezh Medical Genetic Consulting and Diagnostic Center; 5A square Lenina, Voronezh, 394018, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology", Society of Neuromuscular Disease Specialists;
Buil. 2, 17 Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia;

³Neurology Research Center; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia;

⁴Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115522, Russia

Myotonia congenital (MC) is the most common form of the hereditary nondystrophic myotonias caused by mutations in the skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) which change the functional features of muscle fibers membrane. MC is represented by two allelic forms with different types of inheritance: Thomsen's myotonia congenita (TMC) with an autosomal dominant and Becker's myotonia congenita (BMC) with an autosomal recessive inheritance. Both forms, TMC and BMC have the same clinical manifestation: skeletal muscle hypertrophy, transient weakness, generalized myotonia, debut in early childhood and a stationary development. Diseases are characterized by equal neurophysiological changes. In the family usually only one patient is detected. In some cases with the horizontal segregation diseases, more than one mutation in *CLCN1* gene is found. These factors complicate the diagnosis of TMC and BMC, further medical and genetic counseling of the family members even after the patient's genotype is detected. The confirmed BMC case with pseudo dominant type of inheritance and limited clinical manifestation is discussed in the light of differential diagnosis of the two discussed diseases.

Key words: inherited myotonia, Thomsen's disease, Becker's disease, *CLCN1* gene, pseudodominant type of inheritance, nondystrophic myotonia, myotonic discharges, short exercise test, M-wave decrement

Введение

Врожденная миотония (ВМ) — самая распространенная форма недистрофических миотоний (НДМ)

с частотой от 1 до 9,4 на 100 тыс. населения, что зависит от страны и этнической принадлежности [1, 2]. На сегодня выделяют 2 формы ВМ. Первой описана

миотония Томсена (МТ) с аутосомно-доминантным типом наследования [3] и лишь 100 лет спустя — миотония Беккера (МБ) с аутосомно-рецессивным типом наследования [4]. При дебюте в раннем возрасте пациенты с МТ и МБ имеют гипертрофию скелетных мышц, слабость, задержку мышечного расслабления, а также относительно стационарное течение и благоприятный прогноз [5–7]. Развитие ВМ обусловлено мутациями гена хлорного канала *CLCN1* (локус 7q35). Анализ гена *CLCN1* выявляет разные типы мутаций (миссенс-замены, нонсенс-мутации, делеции, инсерции и др.), которые у больных МТ представлены в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования), а у больных с МБ — в гетерозиготном или в гомозиготном (аутосомно-рецессивный тип наследования) [8, 9]. Описано более 160 разных мутаций, многие из которых не соответствуют строго доминантному или рецессивному типу наследования [9]. Электродиагностические исследования с использованием стандартных методов стимуляционной электромиографии (ЭМГ) и игольчатой ЭМГ (иЭМГ) не позволяют дифференцировать МТ и МБ [10]. Сходные клинические проявления и случаи с выявленными мутациями, характерными для обеих форм ВМ, крайне затрудняют верификацию нозологической принадлежности и расчета генетического риска в семье даже после установления генотипа больного [11].

Представлено клинико-нейрофизиологическое наблюдение семьи с доказанной МБ с псевдоминантным типом наследования и симптомами МТ. Обследование проведено в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре. ЭМГ-исследование выполнено 2 больным на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», Россия) по утвержденным стандартам с применением встроенных в протокол нормативных таблиц и формул. С использованием программного обеспечения «Нейрософт»

создан автоматический алгоритм специализированной пробы — короткий тест с нагрузкой (КТН) — в соответствии со стандартным протоколом с последующей оценкой получаемых ЭМГ-паттернов (I, II и III типов) по Фурнье [12]. Молекулярно-генетическое исследование членов семьи (рис. 1) проведено в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра. Выявление мутаций в гене *CLCN1* выполняли методом аллель-специфичной MLPA с использованием системы детекции 6 частых мутаций: с.568G>T+569G>C (p.Gly190Ser), с.1437_1450del14 (p.Ile479Ilefs*25), с.1478C>A (p.Ala493Glu), с.1649C>T (p.Thr550Met), с.2058C>A (p.Tyr686*), с.2680C>T (p.Arg894*) в соответствии с транскриптом ENST00000343257 [13].

Клиническое наблюдение

Пробанд А. (III:5), 23 лет, был направлен неврологом для определения генетического риска с диагнозом МТ и выявленными мутациями с.[1437_1450del14(;)2680C>T] в гене *CLCN1*. Предъявлял жалобы на непродолжительную скованность скелетных мышц при первых движениях, усиление скованности на холоде, периоды слабости после длительной физической нагрузки (рис. 2). Рост и развивался в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания были обнаружены в 6 лет, когда родители заметили кратковременную скованность в ногах при начале движений, практически одновременно появились аналогичные изменения в руках. В последующем скованность возникла и усилилась во всей скелетной мускулатуре (мышцах спины, шеи, кистях, жевательных мышцах), кроме мышц передней брюшной стенки и круговых мышц глаз. С 10 лет состояние без прогрессирования. На холоде, при стрессе, высокой температуре тела скованность отличалась большей выраженностью и продолжительностью; при низких дозах алкоголя — менее интенсивна. Во время монотонной нагрузки и охлаждения (особенно при плавании) возникали непродолжительные периоды слабости.

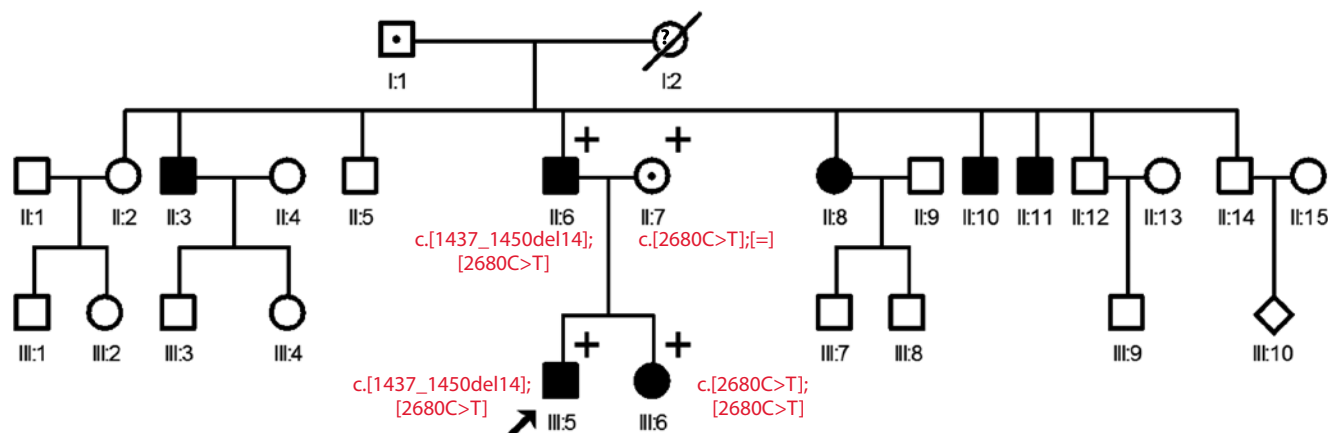


Рис. 1. Обозначения родословной: «+» — клинически осмотренные и генотипированные члены семьи (мутации в гене *CLCN1* выделены красным цветом); заштрихованные фигуры — больные члены родословной; незаштрихованные — здоровые члены родословной; фигуры с точкой внутри — клинически здоровые носители; фигура со знаком «?» — вероятно больной член родословной; перечеркнутые фигуры — умершие члены семьи



Рис 2. Пробанд А. (III:5) с равномерной, умеренно выраженной рельефной скелетной мускулатурой: а — вид спереди; б — вид сзади

Неврологический статус: контактен, эмоционально сохранен. Черепные нервы: в жевательных, грудино-ключично-сосцевидных мышцах и мышцах верхнего века — отчетливый миотонический феномен; в круговых мышцах глаз он отсутствует. Умеренно выраженная генерализованная гипертрофия скелетной мускулатуры, слабо развиты большие грудные мышцы (рис. 2а). Транзиторная слабость после 2–3 форсированных сокращений мышц. Сухожильные рефлексы с бицепсов сохранены, $D = S$, с выраженным миотоническим компонентом длительностью до 7 с; карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы живые, $D = S$. Активная и механическая миотония умеренно выражена во всех скелетных мышцах. Выявленный феномен «вратывания» (миотонический феномен в кистях полностью проходит после 5–6 форсированных сокращений мышц). Миотоническая ямка на дельтовидной и четырехглавой мышцах бедра до 6 с. Чувствительных, координаторных, автономных нарушений не выявлено.

По данным ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена. При высокочастотной ритмической стимуляции (ВРС) частотой 50 Гц длительностью 4 с выявлен выраженный декремент амплитуды М-волны — 92,8 % (рис. 3). По данным иЭМГ: в большеберцовой мышце: в покое множественные миотонические разряды (МР). Средняя продолжительность 3 типичных МР составила 926 мс (рис. 4а). Средняя амплитуда и длительность потенциалов двигатель-

ных единиц (ПДЕ) — в пределах нормальных значений. В одноименных мышцах отмечено снижение средней длительности на 17 % (норма — до 12 %), нормальная амплитуда потенциалов и допустимое число (5 %) полифазных ПДЕ (рис. 5а).

Отец пробанда В. (II:6), 44 лет, рос и развивался в соответствии с возрастом. Первый признак заболевания — скованность в мышцах при начале движений — был обнаружен в 7–8 лет. При прохождении военной комиссии, несмотря на жалобы и наличие признаков миотонии, признан годным для срочной службы, но через 6 мес комиссован с диагнозом МТ. Жалобы и неврологический статус аналогичные пробанду, незначительно менее выражен миотонический компонент при бицепсальном рефлексе, миотоническая ямка с дельтовидной и четырехглавой мышцей бедра до 3–4 с.

По данным ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена. При ВРС нет декремента на частоте стимулов 3 Гц, но с повышением частоты появляется декремент, достигающий максимальной выраженности на 50 Гц, с падением амплитуды М-волны до 81,0 % (см. рис. 3). По данным иЭМГ: в передней большеберцовой мышце — множественные МР, средняя продолжительность 3 типичных МР — 1869 мс (рис. 4б). Средняя амплитуда и длительность ПДЕ — в пределах нормы (рис. 5б).

КТН и КТН с холодовой пробой выявили II паттерн по Фурнье [12], но характерные изменения обнаружены только при комнатной температуре в первой серии стимулов без изменений М-волны при охлаждении конечности (рис. 6).

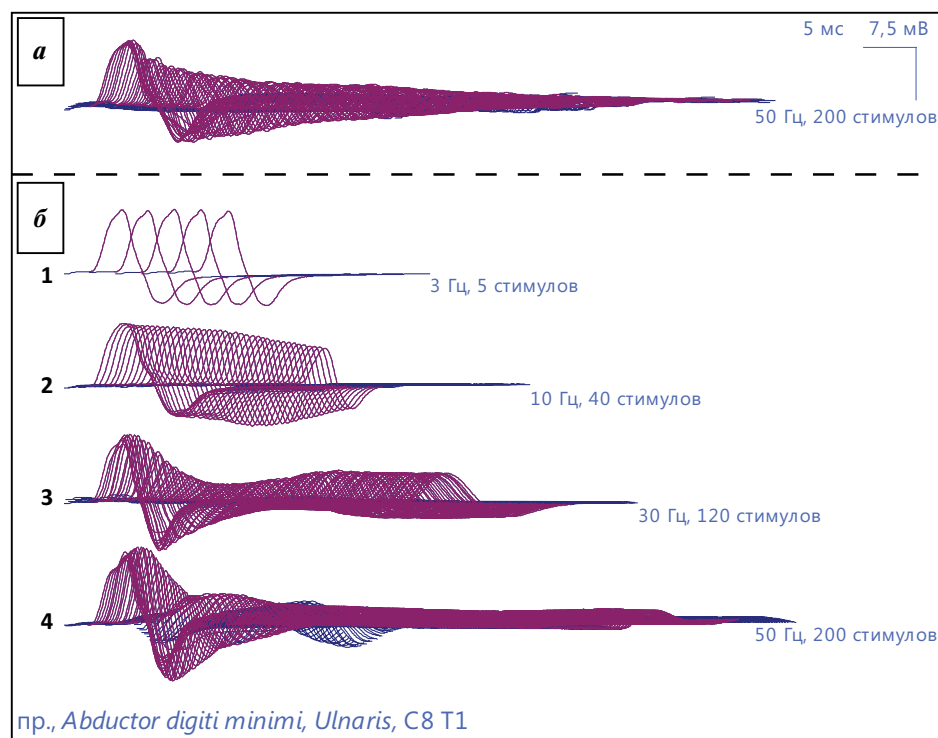
Сестра пробанда Т. (III:6), 24 лет, развивалась в соответствии с возрастом. Первый признак заболевания с 7 лет — скованность в ногах при начале движений. Жалобы и неврологический статус аналогичные пробанду, при этом отмечена меньшая выраженность активных и механических миотонических феноменов (активный миотонический феномен в кистях полностью проходит после 2–3 форсированных мышечных сокращений). Сомнительный миотонический компонент при бицепсальном рефлексе, нет миотонической ямки с дельтовидной и четырехглавой мышцей бедра. От проведения ЭМГ отказалась.

Мать пробанда М. (II:5), 42 лет, и ее родители считают себя здоровыми, проходят диспансеризацию по месту жительства. У матери клинических признаков миотонии не выявлено. От проведения ЭМГ отказалась.

Мать отца пробанда В. (I:2) умерла в возрасте 59 лет. У невролога не наблюдалась, миотония не установлена, однако отец пробанда замечал у нее периодическую скованность движений.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика отдельных форм наследственных миотонических синдромов (НМС) — непростая задача, и дискуссии о выборе алгоритма



Пациент	Номер серии	Частота, Гц	Количество стимулов	Декремент	Амплитуда базы, мВ	Декремент амплитуды (1–5), %	Декремент амплитуды (1–последн.), %	Декремент площади (1–последн.), %	Температура, °C
пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1									
Пробанд А.		50	200		12,7	+8,3	92,8	84,7	
Отец пробанда В.	1	3	5		13,4	+0,8	+0,8	1,3	32,3
	2	10	40		12,7	+2,8	32,0	59,6	32,3
	3	30	120		13,3	+21,7	53,4	29,7	32,4
	4	50	200		14,0	+9,0	81,0	68,0	32,3

Рис. 3. Графики и таблица параметров декремента М-волны при ритмической стимуляции на частоте 50 Гц у пробанда А., 23 лет (а) и 3, 10, 30 и 50 Гц у его отца В., 44 лет (б)

верификации ведутся до настоящего времени. Миотония является основным клиническим проявлением НМС и зачастую единственным для группы НДМ. В развернутой стадии заболевания разделение на дистрофическую миотонию (ДМ) и НДМ не вызывает затруднений. В группе ДМ экономически целесообразно проводить верификацию нозологических форм молекулярно-генетическими методами [8, 14]. В группе НДМ цена на ДНК-диагностику высока и требует таргетного выбора гена. Оптимизировать выбор ДНК-исследования при НДМ позволяет клинико-ЭМГ-подход. ЭМГ помогает дифференцировать

НДМ, стертые формы ДМ или ДМ в дебюте заболевания, когда клиническая картина ограничивается только наличием миотонических задержек, а нозологическая диагностика вызывает определенные затруднения [15].

В представленном клиническом наблюдении у пробанда А. и его отца В. показана эффективность предложенного ранее алгоритма дифференциальной диагностики НМС [10] с характерными для ВМ выраженным декрементом М-волны (> 60 %) при ВРС и отсутствием изменений ПДЕ при иЭМГ. У пробанда А. имелись типичные непродолжительные (< 1 с) МР [15],

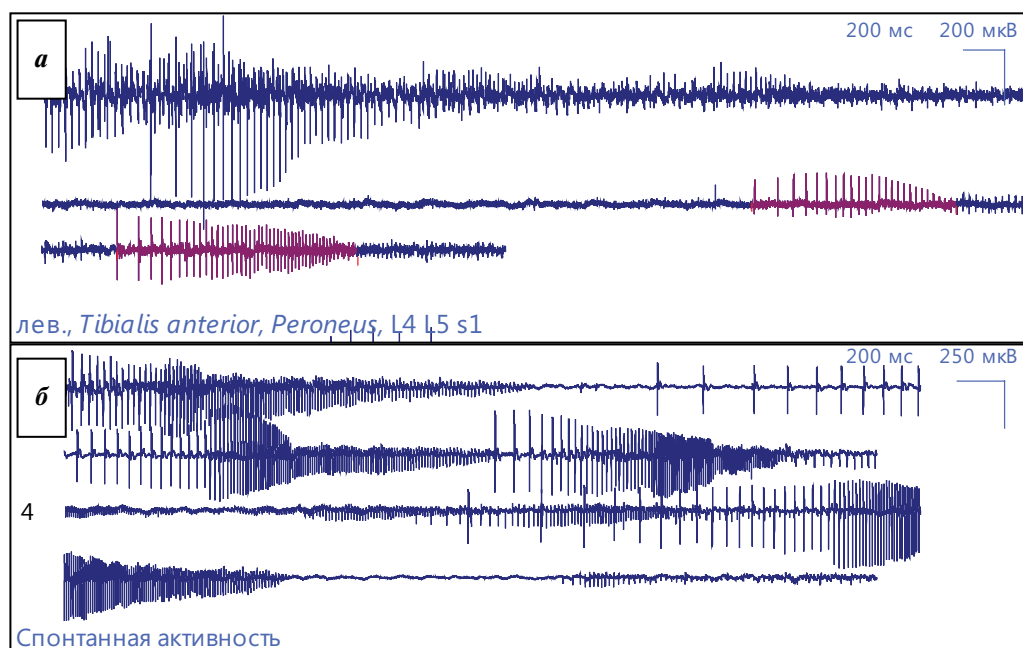


Рис. 4. Графики МР при исследовании спонтанной активности: а — множественные МР длительностью ≤ 1 с у пробанда А.; б — множественные МР длительностью 1–2 с у отца пробанда

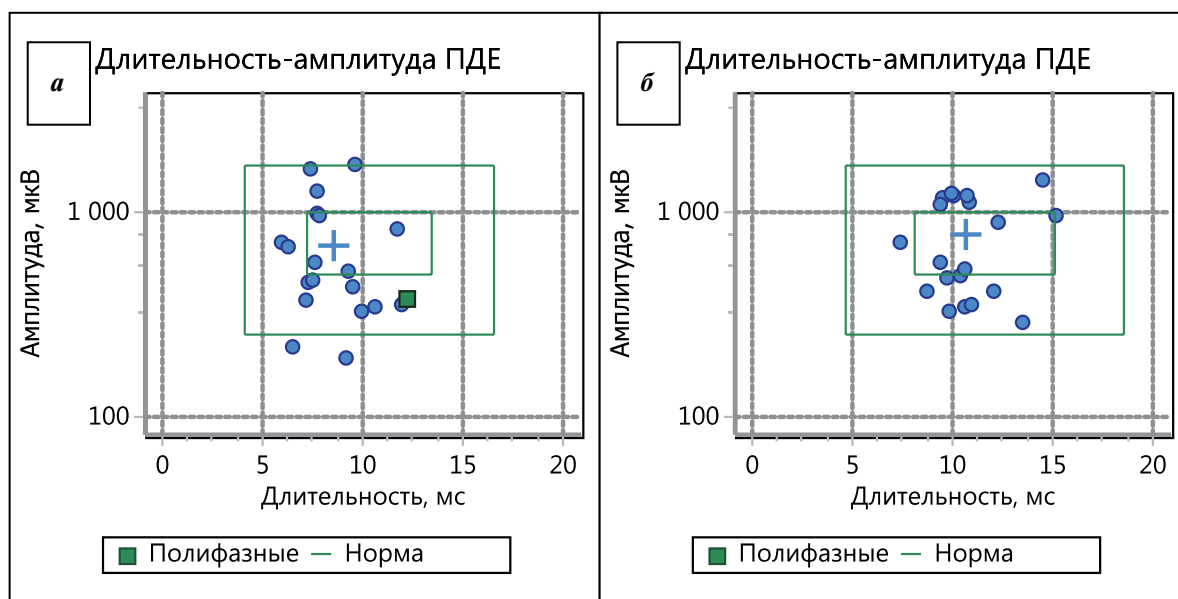
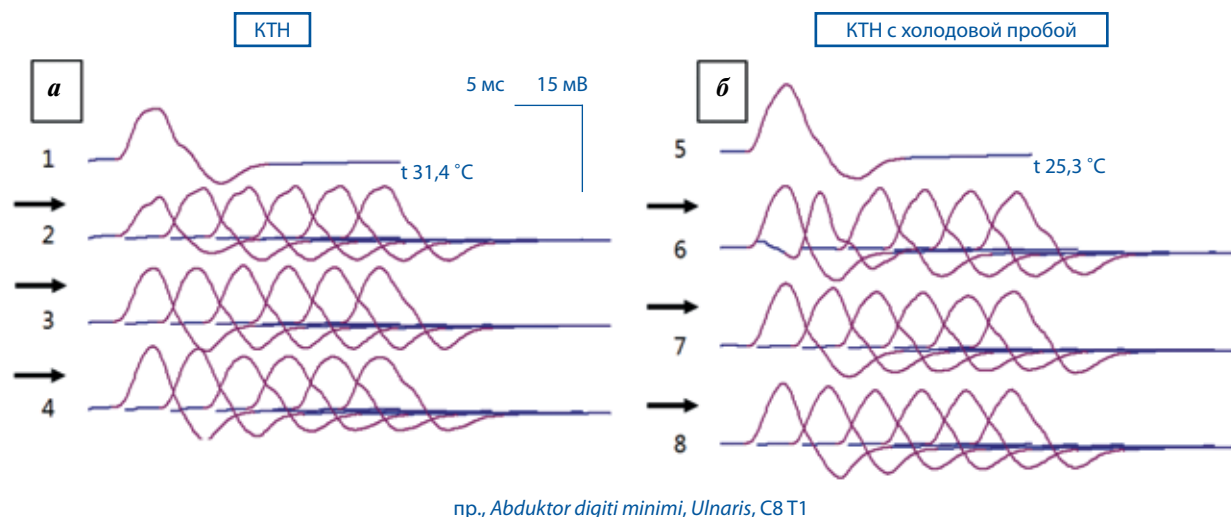


Рис. 5. Гистограммы распределения длительности и амплитуды ПДЕ при иЭМГ с правой большеберцовой мышцы: а — у пробанда А. нормальная средняя длительность ПДЕ с тенденцией к смещению ее облака распределения влево, с единичными ПДЕ низкой амплитуды; б — у отца пробанда В. нормальные средняя длительность и амплитуда ПДЕ

однако у его отца зарегистрированы МР длительностью 1–2 с, редко встречающиеся при ВМ.

Пациент А. был направлен для уточнения генетического риска уже с установленными 2 мутациями в гене *CLCN1* и диагнозом МТ с вертикальной сегрегацией заболевания. Для МТ характерно наличие 1 мутации в гене *CLCN1*, что объясняет аутосомно-доминантный тип наследования и передачу заболевания в ряду поколений. Наличие 2 мутаций при МТ воз-

можно при их цис-положении (на одной хромосоме), что встречается редко [16]. У больного А. мутация с.1437_1450del14 в литературе описана как рецессивная [17] и расположена раньше мутации с.2680C>T, встречающейся при любом аутосомном типе наследования [18], все это свидетельствовало в пользу МБ. Однако после выявления тех же мутаций у отца пробанда В. вопрос о нозологической форме ВМ остался открытым.



пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1

Рис. 6. КТН и КТН с холодной пробой с правой мышцы, отводящей мизинец, у больного В. Черные стрелки — 10-секундное изотоническое сокращение, предшествующее серии стимулов (0,1 Гц 6 стимулов): а — КТН при температуре конечности 31,4 °С (снижение амплитуды первой М-волны в первой серии стимулов на 24,6 % относительно базовой М-волны в исследовании, что соответствует II паттерну по Фурнье); б — КТН после охлаждения конечности до температуры 25,3 °С (изменений М-волны в сериях стимулов не выявлено, что соответствует III паттерну по Фурнье)

Ранее утверждалось, что дебют первых симптомов МБ — 4–12 лет, МТ — до 3 лет. У наших пациентов дебют пришелся на 6–8 лет, и заболевание началось со скованности в ногах, что считалось характерным для МБ [4]. Однако, по данным литературы последних 10 лет, возраст первых признаков МТ и МБ оказался одинаковым — 6–12 лет с преобладанием начала со скованности в ногах при обеих формах НМС [7, 19, 20]. Больные А. и В. с незначительно выраженной гипертрофией скелетной мускулатуры (см. рис. 2), без преобладания в ногах, по полуколичественной оценке тяжести миотонии (от тяжелой «+++» до мягкой «+») [4] имеют среднюю степень («++»). Все клинические проявления находились в зоне перекрытия фенотипов МТ и МБ, что не способствовало уточнению нозологии. Опираясь только на клинические признаки при дифференциальной диагностике МТ и МБ нельзя, так как в одной семье у больных с одинаковыми мутациями выраженность симптомов варьирует в широких пределах, а в последних обзорах все чаще авторы не находят статистически значимых клинических отличий между МТ и МБ [7, 19–22].

Миотония не приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, однако пробы ритмической стимуляции широко используются, потому что позволяют обнаружить характерные изменения при различных нозологических формах НМС. Результаты ритмической стимуляции воспроизводимы и являются неотъемлемой частью алгоритмов дифференциальной диагностики НМС [23–25]. Пациенту В. проведены все пробы, применяемые в дифференциальной диагностике МТ и МБ, с описанием разнородности результатов.

При ВРС на 10 Гц выявлен декремент амплитуды М-волны — 32 % (см. рис. 3). Аналогичные изменения

встречаются более чем у 60 % пациентов с МБ [26], хотя в «догенномный период» считалось, что декремент на 10 Гц характерен только для МБ [27]. Сегодня декремент описан при обеих формах НМС и не используется при дифференцировке ВМ [24]. Высокая чувствительность этого теста показана при дифференциальной диагностике МБ, ДМ и парамииотонии [26].

С учетом того, что не только наличие декремента амплитуды, но и его выраженность в ответ на более ранние стимулы при разных формах НМС зависят от частоты стимуляции [27], исследование данного параметра проведено с предъявлением стимулов высокой частоты. Декремент амплитуды М-волны получен на частоте 30 Гц (53,4 %) и достигает максимальной выраженности в ответ на 50 Гц (81,0 %) (см. рис. 3). У пациента А. на 50 Гц выявлен аналогичный декремент М-волны (92,8 %) (см. рис. 3). Декремент при МБ возникает на более низкую частоту, чем при других формах НМС [27]. Характерные стабильные изменения декремента М-волны на 50 Гц при МБ, которые не встречаются ни при одном другом заболевании [28], и декремент на разных стадиях заболевания при ВМ и ДМ 1-го типа описаны в отечественных публикациях [10]. Таким образом, можно сделать вывод, что использование ВРС для дифференциальной диагностики МТ и МБ не нашло однозначных ответов у разных авторов, однако это не исключает их ценность в диагностике различных форм НМС, хотя может приводить к путанице в интерпретации полученных результатов. По данным литературы, неоднородные результаты связаны с небольшой выборкой, часто включающей негенотипированных больных, отсутствием группы контроля для исключения нормальных значений декремента и сопоставления частоты стимуляции при ВРС у пациентов с различными

ми формами НМС. Все это требует пересмотра известных алгоритмов ВРС и выработки оптимального протокола для НМС, что, несомненно, поможет оптимизировать нозологическую диагностику.

В диагностике всей группы НМС, в частности МТ и МБ, большое значение возлагают на КТН при комнатной температуре и охлаждении конечности с выделением 3 паттернов по Фурнье; паттерны высокоспецифичны для МТ, МБ и миотоний с мутациями в гене *SCN4A* [12, 23]. КТН представляет собой 3 серии стимулов локтевого нерва, каждому из которых предшествует 10-секундное изотоническое сокращение мышцы, отводящей мизинец. М-волны в сериях сравнивают с базовой М-волной, записанной в начале исследования: падение/нарастания амплитуды М-волны в каждой последующей серии характерно для I паттерна по Фурнье, падение амплитуды первой М-волны в серии с последующим восстановлением амплитуды — для II паттерна, отсутствие изменений М-волны в сериях — для III паттерна. II паттерн по Фурнье характерен для ВМ и ДМ, но для МБ специфично выраженное падение с последующим восстановлением амплитуды М-волны во всех сериях стимулов, а для МТ — изменения амплитуды только в первой серии стимулов, как и при ДМ. При охлаждении конечности паттерн при МБ не меняется, а при МТ становится аналогичным с МБ, что позволяет разграничить эти заболевания. У нашего пациента В. КТН не оправдал заявленных диагностических возможностей, хотя при комнатной температуре был установлен II паттерн по Фурнье, но амплитуда М-волны изменена только в первой серии стимулов при комнатной температуре без изменения параметров М-волны при охлаждении, что по Фурнье характерно для ДМ (см. рис. 6). КТН хорошо переносится больными и часто используется для диагностики НМС [20], но низкая чувствительность и выявление большого числа нормального паттерна (III типа) по Фурнье у генотипированных больных с НМС [7, 26, 29] требует дальнейшего исследования и уточнения места КТН в дифференциальной диагностике НМС.

Из-за отсутствия однозначных изменений в пользу МТ или МБ при клинко-электромиографическом обследовании у наших больных В. и А. рекомендовано проведение ДНК-диагностики у родственников пробанда. У отца пробанда выявлены те же мутации с.[1437_1450del14];[2680C>T] в гене *CLCN1*. Трансположение мутаций и диагноз МБ у пробанда и его отца были подтверждены при анализе сцепленных гаплотидных генотипов после дополнительного исследования ДНК матери и сестры пробанда. У матери пробанда установлен генотип с.[2680C>T];[=], т. е. она является здоровым носителем. У сестры пробанда выявлен генотип с.[2680C>T];[2680C>T], подтвержден диагноз МБ (см. рис. 1).

ДНК-диагностика матери и отца послужили основанием для постановки нозологического диагноза и расчета корректного генетического риска для всех членов родословной. Установлен диагноз МБ с аутомно-рецессивным типом наследования. Для детей пробанда и членов родословной II:3, II:8, II:10, II:11 и III:6 (см. рис. 1) генетический риск низкий ($\leq 1\%$). Генотип родителей пробанда (II:6 и II:7) позволил объяснить высокий (50 %) генетический риск для пробанда, сестры, возможных sibсов и вертикальную сегрегацию заболевания от родителей (псевдоминантный тип).

МТ хорошо известна врачам и является первым диагнозом при выявлении миотонии у больного. Однако за последние десятилетия установлено, что частота встречаемости МБ выше, чем МТ в 2–3 раза, что при отсутствии семейного анамнеза практически исключает МТ [16, 30, 31].

При ВМ выявляют практически все разновидности мутаций (миссенс-замены, делеции, инсерции, комбинированные делеции с инсерциями, нонсенс-мутации и др.), некоторые сложны в интерпретации в плане патогенности. Кроме того, более чем у 30 % пациентов с ВМ не находят мутаций в гене *CLCN1*, а в случаях с единственным пораженным в семье не всегда выявляют вторую мутацию. В то же время известны случаи ВМ с наличием более 2 мутаций в гене *CLCN1*, что свидетельствует о возможности наличия их в цис-положении (на 1 хромосоме). Такие случаи могли бы быть не редкостью, если бы поиск не заканчивался после выявления 2 мутаций [2, 16, 30]. Сегодня известны не все механизмы, участвующие в полном цикле возбудимости мышечного волокна. Наличие компенсаторных механизмов других генов и их продуктов также может определять тяжесть МТ и МБ, размывая фенотипические границы. Все описанные особенности с наличием мутаций, не определяющих строго типа наследования при ВМ, крайне затрудняют медико-генетическое консультирование с разграничением на доминантный или рецессивный типы наследования не только в спорадических случаях, но и, порой, при очевидном типе наследования. Примером является наше клиническое наблюдение, когда клинко-электромиографическая картина не очевидна для МТ или МБ и решить диагностический поиск можно только проведением поиска мутаций у обоих родителей пробанда.

Заключение

За последние десятилетия обсуждаются разные алгоритмы диагностики НМС, в которых ЭМГ продолжает занимать устойчивое положение [31]. Данное исследование предлагает оптимизированный алгоритм обследования, позволяющий значительно ускорить установление диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19–29.
2. Sun C., Tranebjaerg L., Torbergesen T. et al. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2001;9(12): 903–9.
3. Thomsen J. Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von erbter physischer Disposition (Ataxia muscularis?). *Archiv Psychiatr Nervenkrankheit* 1875–1876;6:702–18.
4. Becker R.E. Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1977.
5. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. *Неврологический журнал* 1998;(6):42–51. [Illarioshkin S.N. Myotonic syndroms. Survey. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurologic Journal* 1998;(6):42–51. (In Russ.)].
6. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982, 352 с. [Gekht B.M., Il'ina N.A. Neuromuscular diseases. Moscow: Meditsina, 1982. 352 p. (In Russ.)].
7. Trivedi J.R., Bundy B., Statland J. et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain* 2013;136(Pt 7):2189–200.
8. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. [Illarioshkin S. N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNA-diagnosis and medical & genetic consulting in neurology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Aгенstvo, 2002. (In Russ.)].
9. Brugnoli R., Kapetis D., Imbrici P. et al. A large cohort of myotonia congenital probands: novel mutations and a high-frequency mutation region in exons 4 and 5 of the *CLCN1* gene. *J Hum Genet* 2013;58(9):581–7.
10. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):55–67. [Fedotov V.P., Kurbatov S.A., Ivanova E.A. et al. Clinical & electromyographic criteria of the diagnostics of inherited myotonic syndroms. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(3):55–67. (In Russ.)].
11. Fontaine B., Hanna M.H. Muscle ion channelopathies and related disorders. *Hand Clin Neurol* 2013;113:1433–6.
12. Fournier E., Viala K., Gervais H. et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356–65.
13. Иванова Е.А. Молекулярно-генетический анализ недистрофических миотоний в Российской Федерации. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Ivanova E.A. Molecular & genetic analysis of non-dystrophic myotonia in the Russian Federation. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)].
14. Illarioshkin S.N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. *Genomics* 1997;42(2):345–8.
15. <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#mytgen>.
16. Иванова Е.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Спектр мутаций в гене *CLCN1* у пациентов с недистрофическими миотониями Томсена и Беккера. *Генетика* 2012;48(9):1113–23. [Ivanova E.A., Dadali E.L., Fedotov V.P. et al. Spectrum of mutations in *CLCN1* at patients with non-dystrophic Thomsen's and Becker's myotonia. *Genetika = Genetics* 2012;48(9):1113–23. (In Russ.)].
17. Meyer-Kleine C., Ricker K., Otto M., Koch M.C. A recurrent 14 bp deletion in the *CLCN1* gene associated with generalized myotonia (Becker). *Hum Mol Genet* 1994;3(6):1015–6.
18. Dunø M., Colding-Jørgensen E., Grunnet M. et al. Difference in allelic expression of the *CLCN1* gene and the possible influence on the myotoniacongenita phenotype. *Eur J Hum Genet* 2004;12:738–43.
19. Fialho D., Schorge S., Pucovska U. et al. Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions. *Brain* 2007;130:3265–74.
20. Matthews E., Fialho D., Tan S.V. et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133(Pt 1):9–22.
21. Trip J., Drost G., Ginjaar H.B. et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):647–52.
22. Imbrici P., Maggi L., Mangiatordi G.F. et al. CLC-1 mutations in myotonia congenita patients: insights into molecular gating mechanisms and genotype-phenotype correlation. *J Physiol* 2015;593(18):4181–99.
23. Fournier E., Arzel M., Sternberg D. et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56(5):650–61.
24. Colding-Jørgensen E., Dunø M., Schwartz M., Vissing J. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27(4):449–55.
25. Streib E.W. AAEE minimonograph 27: differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 1987;10(7):603–15.
26. Michel P., Sternberg D., Jeannot P.Y. et al. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2007;36(5):643–50.
27. Aminoff M.J., Layzer R.B., Satya-Murti S., Faden A.I. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. *Neurology* 1977;27(9):812–6.
28. Ильина Н.А., Лукьянов М.В. К вопросу о состоянии нервно-мышечной передачи при миотонической болезни. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1966;66(11):1631–7. [Il'ina N.A., Luk'anov M.V. To the issue on the status of the neuromuscular transmission at myotonic diseases. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1966;66(11):1631–7. (In Russ.)].
29. Dupré N., Chrestian N., Bouchard J.P. et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5):330–4.
30. Trip J., Drost G., Verbove D.J. et al. In tandem analysis of CLCN1 and SCN4A greatly enhances mutation detection in families with non-dystrophic myotonia. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):921–9.
31. Meyer-Kleine C., Steinmeyer K., Riecker K. et al. Spectrum of mutations in the major human skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) leading to myotonia. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1325–34.

Миопатия Миоши: диагностика семейного случая дисферлинопатии

В.П. Федотов¹, О.П. Рыжкова², А.В. Поляков²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Миопатия Миоши (ММ) — одна из редких дистальных форм поясно-конечностных мышечных дистрофий, характеризуется слабостью, первоначально затрагивающей икроножные мышцы в подростковом или раннем взрослом возрасте, медленно прогрессирующим течением, «восходящим» паттерном вовлечения мышечных групп в атрофический процесс, с выраженным клиническим полиморфизмом в дебютной стадии (описаны 3 аллельных варианта). При ММ отмечается значительная гиперкреатинфосфатемия, превышающая норму в 20–50 раз. ММ относится к дисферлинопатиям с разнообразными мутациями в гене *DYSF*. Мы представляем 20-летнее семейное наблюдение 2 больных ММ братьев с описанием динамики клинических проявлений, биохимических, компьютерно-томографических и электромиографических параметров. Диагноз был верифицирован методом полноэкзомного секвенирования гена *DYSF* с выявлением миссенс-мутации в с.5302 (C>T) в гомозиготном состоянии, приведшей к замене в полипептидной цепочке *DYSF* p.Arg1768Trp. Обсуждается дифференциальная диагностика ММ и клинически сходных наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Ключевые слова: миопатия Миоши, семейное наблюдение, дисферлинопатия, поясно-конечностные мышечные дистрофии, ген *DYSF*, полногеномное секвенирование, электромиография, гиперкреатинфосфатемия, невральная амиотрофия, миопатия, миссенс-мутация

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-82-88

Miyoshi myopathy: diagnosis of a familial case of dysferlinopathy

V.P. Fedotov¹, O.P. Ryzhkova², A.V. Polyakov²

¹Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh, 394066, Russia;

²Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115522, Russia

Miyoshi myopathy (MM) is a rare distal form of limb-girdle muscular dystrophies characterized by weakness primarily affecting the calves in adolescence or young adulthood, with slow progression, the ascending pattern of involvement of muscle groups in an atrophic process, and with obvious clinical polymorphism at onset (3 allelic variants are described). In MM, hypercreatinine phosphatemia is noted to be 20–50 times the normal blood concentrations. MM is referred to the dysferlinopathies with different mutations in the *DYSF* gene. In that manuscript we describe a 20-year familial case of 2 brothers with MM, including changes in their clinical manifestations, biochemical, CT and EMG parameters. The diagnosis was verified by whole exome sequencing of the *DYSF* gene to identify a homozygous missense mutations (c. 5302C>T) leading to replacement in the polypeptide chain of *DYSF* p.Arg1768Trp. The differential diagnosis of MM with clinically similar hereditary neuromuscular diseases is discussed.

Key words: Miyoshi myopathy, familial case, dysferlinopathy, limb-girdle muscular dystrophies, *DYSF* gene, whole genome sequencing, electromyography, hypercreatinine phosphatemia, neural amyotrophy, myopathy, missense mutation

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) — обширная группа наследственных заболеваний с выраженным клиническим полиморфизмом и значительной генетической гетерогенностью [1–3]. Сегодня выделяется более 30 генетических вариантов ПКМД, для 27 из которых идентифицированы гены [4]. К редким вариантам ПКМД 2-го типа относятся дисферлинопатии (ДП) (частота 1:200 000) со специфическим клиническим паттерном и течением болезни [3, 5]. Описаны 3 аллельных варианта: дистальная миопатия Миоши (ММ, Miyoshi myopathy OMIM # 254130), поясно-конечностная миопатия (LGMD, 2BOMIM # 253601) и дистальная миопатия с дебютом в разгибателях стоп (DMAT, OMIM # 606768) [6].

ММ характеризуется слабостью, которая первоначально затрагивает в подростковом или раннем взрослом возрасте икроножные мышцы. Пациенты жалуются на затруднения ходьбы на носках, что указывает на вовлечение в процесс икроножных мышц. Со временем мышечная слабость может распространяться на мышцы тазового пояса. У большинства больных в детском возрасте нет признаков мышечной слабости, и многие из них занимаются спортом. Заболевание имеет прогрессирующее течение, растягивающееся на десятилетия. В дебютной стадии сывороточные уровни креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы и альдолазы значительно повышены (в 10–50 раз), в образцах биоптатов мышц обнаруживают дистрофические

изменения с многочисленными воспалительными очагами [5].

При ПКМД типа 2В (ПКМД 2В) клиническая картина имеет большое сходство с ММ. Заболевание манифестирует в позднем подростковом возрасте и, как правило, медленно прогрессирует. Мышечная слабость преобладает в проксимальных группах мышц бедер. Мышцы плечевого пояса затрагиваются реже, а в отдельных случаях долго остаются интактными. Вовлечение в процесс дистальных мышц ног может произойти после нескольких лет прогрессирования. У некоторых больных начальное проявление ПКМД 2В характеризуется одновременным вовлечением в процесс как дистальных, так и проксимальных групп мышц ног, что необходимо учитывать при диагностике этого генетического варианта [7].

Ген аутосомно-рецессивной ПКМД 2В и ММ картирован в области хромосомы 2p13 [8, 9]. Методом прямого секвенирования образцов ДНК больных с разными клиническими вариантами в последующем были обнаружены мутации в гене дисферлина (*DYSF*), что свидетельствует о единой молекулярно-генетической природе обсуждаемых форм, называемых ДП [10].

В 1996 г. группа НИИ неврологии РАМН исследовала внутрисемейный клинический полиморфизм в большой аварской семье из Дагестана, охватывающей 6 поколений, в которой у 9 из 12 пациентов были проявления ПКМД 2В, а у 3 — ММ [11]. У всех больных в этой семье обнаружена одна и та же мутация с заменой TG>AT в с.573–574 гена *DYSF*, с заменой валина на аспарагиновую кислоту (р.Val67Asp) в полипептидной цепи [11].

У 20 из 25 японских пациентов с клиническим диагнозом ММ выявили 16 разных мутаций в гене *DYSF*, 10 из которых были новыми [12]. В своей работе К. Nguен и соавт. показали, что около 50 % из 40 больных с ДП имели типичную картину ММ или ПКМД 2В [13]. У других пациентов наблюдались более необычные фенотипы: смешанные проявления проксимального и дистального дебюта (35 %), дистальная болезненная припухлость ноги без мышечной слабости (10 %), бессимптомные случаи с повышением КК сыворотки крови (5 %). У 25 % больных развитие заболевания было настолько быстрым, что устанавливался неправильный диагноз воспалительной миопатии — полимиозита [14].

Цель исследования — изучение динамики клинической картины и проведение дифференциальной диагностики семейного случая ММ на протяжении более 20 лет.

Материалы и методы

Были обследованы 2 пациента из одной семьи, родные братья, с проведением клинико-генеалогического анализа, неврологического осмотра, биохимического

анализа уровня КК в крови, электромиографии (ЭМГ) и компьютерной томографии (КТ) мышц. Образцы ДНК исследованы методом прямого автоматического секвенирования. Полноэкзомное секвенирование было выполнено парно-концевым методом (2 × 90 пар оснований) на платформе Illumina HiSeq 2000 с использованием системы обогащения таргетных последовательностей SureSelectV4 (51M). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило 85х.

Приблизительно из 30 тыс. вариантов, выявленных в образце, были отобраны потенциально послужившие причинами заболевания. Для этого предварительно проведен отбор вариантов, расположенных в 85 генах, ассоциированных с разными формами миопатий или заболеваниями со сходными симптомами.

Клиническое наблюдение

Пробанд Ю., 1972 г. р., предъявлял жалобы на слабость в ногах, нарушение походки, уменьшение объема мышц голени.

Акушерский анамнез: без патологии, при рождении длина — 56 см, масса тела — 3500 г. Ходит с 1 года, психомоторное развитие по возрасту. Физическое развитие до 18 лет: без особенностей, занимался спортом. Окончил среднюю школу, затем получил специальность ветеринарного фельдшера. Был призван в армию в возрасте 18 лет, 6 мес прослужил в армии (1990). В связи со слабостью, развивавшейся в ногах, был направлен в госпиталь и комиссован с диагнозом миопатии.

В медико-генетической консультации (МГК) Воронежской областной клинической больницы пациент наблюдается с 22.06.1992, когда впервые в возрасте 20 лет обратился с жалобами на слабость в ногах, нарушение походки, невозможность стоять и ходить на носках. При осмотре: атлетическое пропорциональное телосложение, хорошо развитые мышцы верхнего плечевого пояса, туловища, бедер, на фоне которых отмечалось уменьшение объема мышц голени (рис. 1); рост — 174 см, масса тела — 76 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 30 см, предплечья — 28 см, бедра — 52 см, голени — 32 см, без асимметрии. Кистевая динамометрия — 34 кг. Краниальные мышцы и верхний плечевой пояс интактны. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, равномерные. Коленные рефлексы равномерно снижены, ахилловы — отсутствуют.

Родители (отец 1931 г. р., мать 1935 г. р.) родом из села Чернавка Панинского района Воронежской области; здоровы и не предъявляли жалоб на мышечную слабость в ногах. Из 7 братьев и сестер аналогичное заболевание со сходными признаками наблюдалось у старшего брата В. 1969 г. р. Осмотр в 1992 г. в МГК отца больного, 61 года: хорошее физическое развитие, рост — 172 см, масса тела — 82 кг, окружность груди — 100 см, плеча — 31 см, бедра — 57 см, голени — 37 см. Атрофийные мышцы, парезы конечностей не выявлено. Сухожильные рефлексы с конечностей равномерные, живые. Осмотр

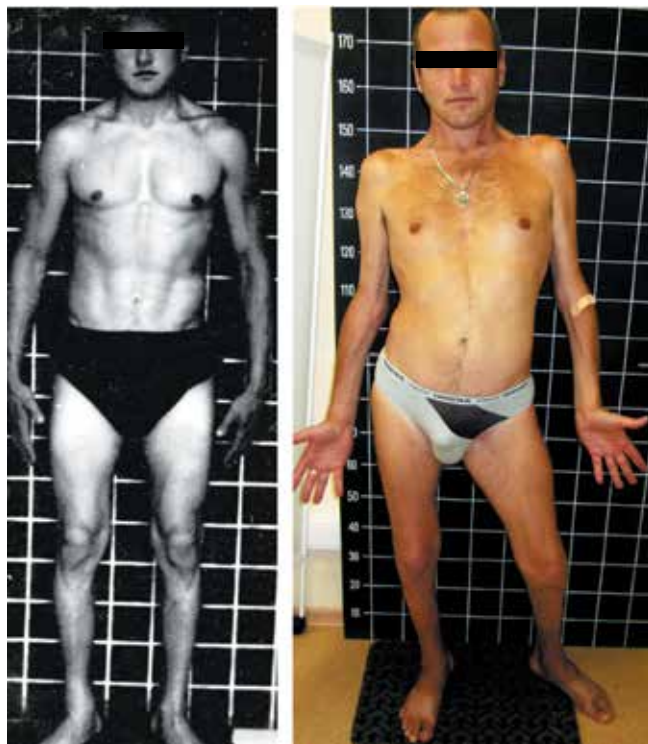


Рис. 1. Пробанд Ю.: а — внешний вид (II:7) в возрасте 20 лет (атлетическое телосложение с гипотрофией мышц голеней); б — в возрасте 41 года: выраженная атрофия мышц дистальных сегментов конечностей (голеней и предплечий), мышц бедер, плечевого пояса, туловища

матери больного, 58 лет: неврологический статус без особенностей. Атрофий мышц и парезов конечностей не установлено. Все сухожильные рефлексы живые, $D=S$. Старшие 5 детей в семье, со слов родителей, здоровы, нарушения походки и уменьшения объема мышц нет (рис. 2).

По данным ЭМГ при тестировании моторных и сенсорных волокон периферических нервов отклонения от нормы скорости распространения возбуждения (СРВ) не выявлено. При игольчатой ЭМГ (иЭМГ) в икроножной и передней большеберцовой мышцах зарегистрирована спонтанная активность в виде единичных потенциалов фибрилляций (ПФ), положительных острых волн (ПОВ)

и комплексных повторяющихся разрядов. Характер изменения потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) (полифазные, укороченные по длительности) позволил предположить первично-мышечный уровень поражения.

При повторном осмотре больного через 5 лет (1997) отмечено медленное прогрессирование симптомов с нарастанием затруднений при выполнении привычных движений. Появилась слабость в ногах при подъеме по лестнице, ухудшилась походка. Мышечные атрофии голеней и бедер больше в нижней и средней третях (окружность уменьшилась на 1,5–2,0 см). Сухожильные, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Пациент не мог стоять и ходить на носках, с трудом ходил на пятках. СРВ по нервам в пределах нормальных значений. Диагноз: миопатия, дистальная форма, ауто-сомно-рецессивный тип наследования. На врачебно-трудовой экспертной комиссии установлена III группа инвалидности; сегодня имеет II группу.

При осмотре в МГК 07.08.2013 в возрасте 41 года наряду с нарушением походки наблюдалось затруднение при вставании из положения сидя, уменьшение объема мышц голеней, бедер, предплечий, туловища (см. рис. 1). Рост — 174 см, масса тела — 70 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 23/25 см (–5 см), предплечья — 24/23 см (–4 см), бедра — 49/50 см (–3 см), голени — 29 см (–3 см). Неврологический статус: функции черепных нервов — без особенностей, глазодвигательные и жевательные мышцы, мимическая мускулатура — интактны. В скелетной мускулатуре у больного отмечалась значительная отрицательная динамика. Существенно выросли парезы и атрофии мышц конечностей и туловища. Передвигался самостоятельно с трудом, применяя при этом опору. Походка по типу «утиной» с элементами ступажа. Со стула вставал, используя приемы Говерса. Грубые атрофии мышц плечевого пояса: *mm. deltoideus, biceps brachii, pectoralis major, rhomboideus, flexor carpi ulnaris*; в меньшей степени — *mm. latissimus dorsi, vastus lateralis, biceps femoris, gastrocnemius* (преимущественно медиальных порций с обеих сторон); атрофия мышц голеней, гипотрофия мышц плечевого пояса, спины, бедер. Тонус в перечисленных мышцах снижен. Кистевая динамометрия:

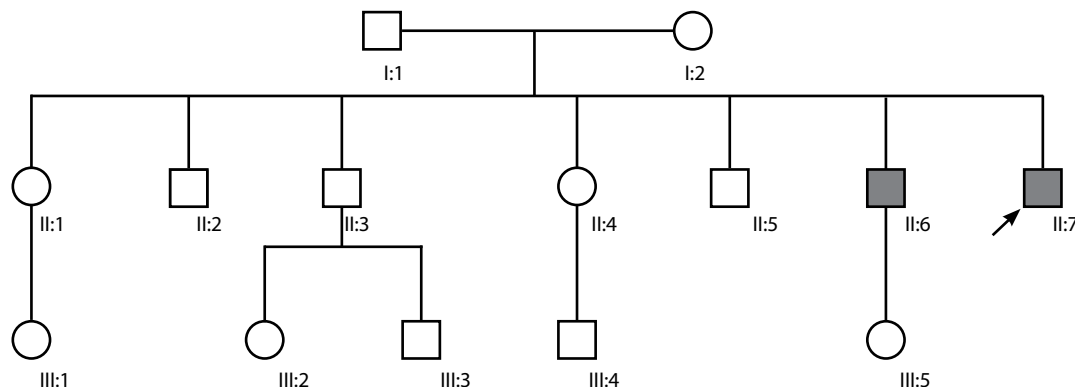


Рис. 2. Родословная пробанда Ю. (обозначен стрелкой): здоровые родители (I:1 и I:2), здоровые братья и сестры (II:1–II:5), больной сибс (II:6)

слева — 18 кг, справа — 19 кг; клинически в проксимальных отделах рук — до 2 баллов, тыльных сгибателях стоп — 3,0—3,5 балла, подошвенных сгибателях — 0—1 балл, сгибателях бедер — 2 балла. Выраженный вялый дистальный и проксимальный тетрапарез. Сухожильные рефлексы с бицепсов, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Руки поднимает вверх рывком. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга неустойчив из-за пареза.

Биохимический анализ крови от 07.08.2013: КК 2528 Ед/л (норма 38—171 Ед/л).

По данным ЭМГ от 08.10.2013 — СРВ по двигательным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена; иЭМГ: в т. biceps brachii dex спонтанной активности нет; средняя длительность ПДЕ уменьшена на 52 % (5,6 мс при норме 11,0 мс); средняя амплитуда снижена до 318 мкВ (норма 750 мкВ), полифазные потенциалы — 25 %.

Заключение: ЭМГ-признаки первично-мышечного процесса.

Рентгеновская КТ мышц бедер и голени от 06.08.2013: признаки выраженных относительно симметричных мышечных атрофий, преимущественно задних групп мышц бедер и голени с частичным замещением жировой тканью (рис. 3).

Старший брат пробанда В., 1969 г. р., осмотрен в МГК в возрасте 23 лет в связи с обследованием брата. На приеме предъявлял жалобы на нарушение походки, слабость в ногах, уменьшение объема мышц голени (рис. 4).

Физическое развитие до 18 лет хорошее, занимался спортом. Окончил среднюю школу. В возрасте 21 года призван в армию, где впервые почувствовал слабость в ногах (1990). Направлен в госпиталь, где был установлен диагноз: энцефаломиелит. В возрасте 22 лет перенес болезнь Боткина с высоким уровнем трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 356 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 1326 Ед/л, билирубин — 21,4 мкмоль/л).

Атлетического телосложения, хорошо развитые мышцы верхнего плечевого пояса, туловища, бедер, при этом отмечалось уменьшение объема мышц голени, больше справа. Рост — 175 см, масса тела — 69 кг, окружность

груди — 94 см, плеча — 29 см, предплечья — 27 см, бедра — 52 см, голени справа — 32 см, слева — 34 см. Кистевая динамометрия — 36 кг. Сухожильные рефлексы с рук средней живости. Коленные рефлексы равномерно снижены, ахилловы — отсутствуют. При ЭМГ выявлены нормальная СРВ по периферическим нервам рук и ног, при иЭМГ — спонтанная активность в виде единичных ПФ и ПОВ в икроножной и передней большеберцовой мышцах; ПДЕ полифазные, укороченные по длительности, что свидетельствует о первично-мышечном уровне поражения.

При повторном осмотре через 5 лет в возрасте 28 лет (1997) отмечено прогрессирование симптомов: затруднение при выполнении привычных движений, слабость в ногах при подъеме по лестнице, нарушение ходьбы. Мышечные атрофии бедер и голени, больше в нижней и средней третях: объем мышц справа — 29 см, слева — 30 см (уменьшились в окружности на 1,5—2,0 см). Сухожильные, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Не мог стоять и ходить на носках, с трудом ходил на пятках. СРВ в норме.

Биохимический анализ крови от 2003 г.: АСТ — 86 Ед/л (норма до 37 Ед/л), АЛТ — 116 Ед/л (норма до 41 Ед/л), билирубин — 21,5 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,95 мкмоль/л (норма до 5,1 мкмоль/л). Уровень КК — 3873 Ед/л, креатинин — 51,4 мкмоль/л.

Диагноз: миопатия, поясно-конечностная форма, аутосомно-рецессивный тип наследования. На врачебно-трудовой экспертной комиссии установлена III группа инвалидности; сегодня имеет II группу.

При осмотре в МГК 07.08.2013 в возрасте 44 лет (см. рис. 4): рост — 174 см, масса тела — 70 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 23/25 см (—5 см), предплечья — 24/23 см (—4 см), бедра — 49/51 см (—3 см), голени — 29 см (—3 см).

Неврологический статус: функции черепных нервов без особенностей, глазодвигательные мышцы, мимическая мускулатура и жевательные мышцы интактны. В скелетной мускулатуре у больного отмечается значительная отрицательная динамика: существенно выросли парезы и атрофии мышц конечностей и туловища. Передвигается самостоятельно, но с трудом. Походка

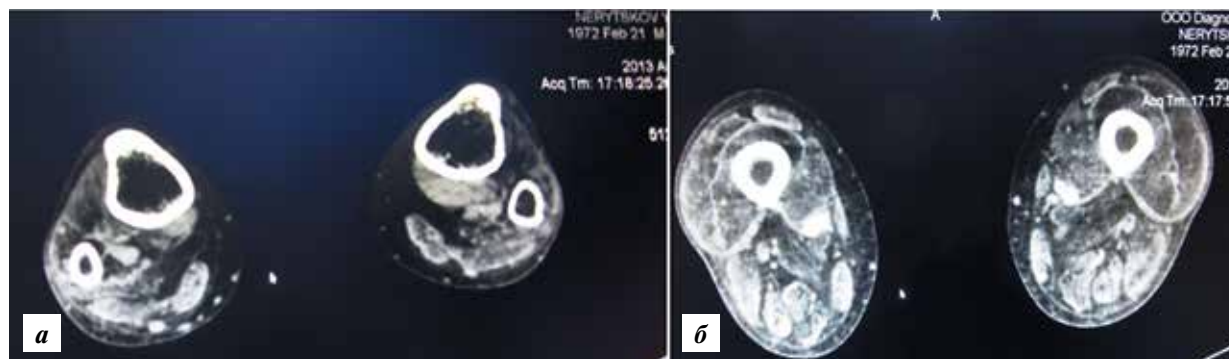


Рис. 3. Рентгеновская КТ мышц на уровне средней трети голени (а) и бедер (б): признаки дистрофии мышц бедер и преимущественно икроножных и перонеальных мышц голени с частичным замещением жировой тканью

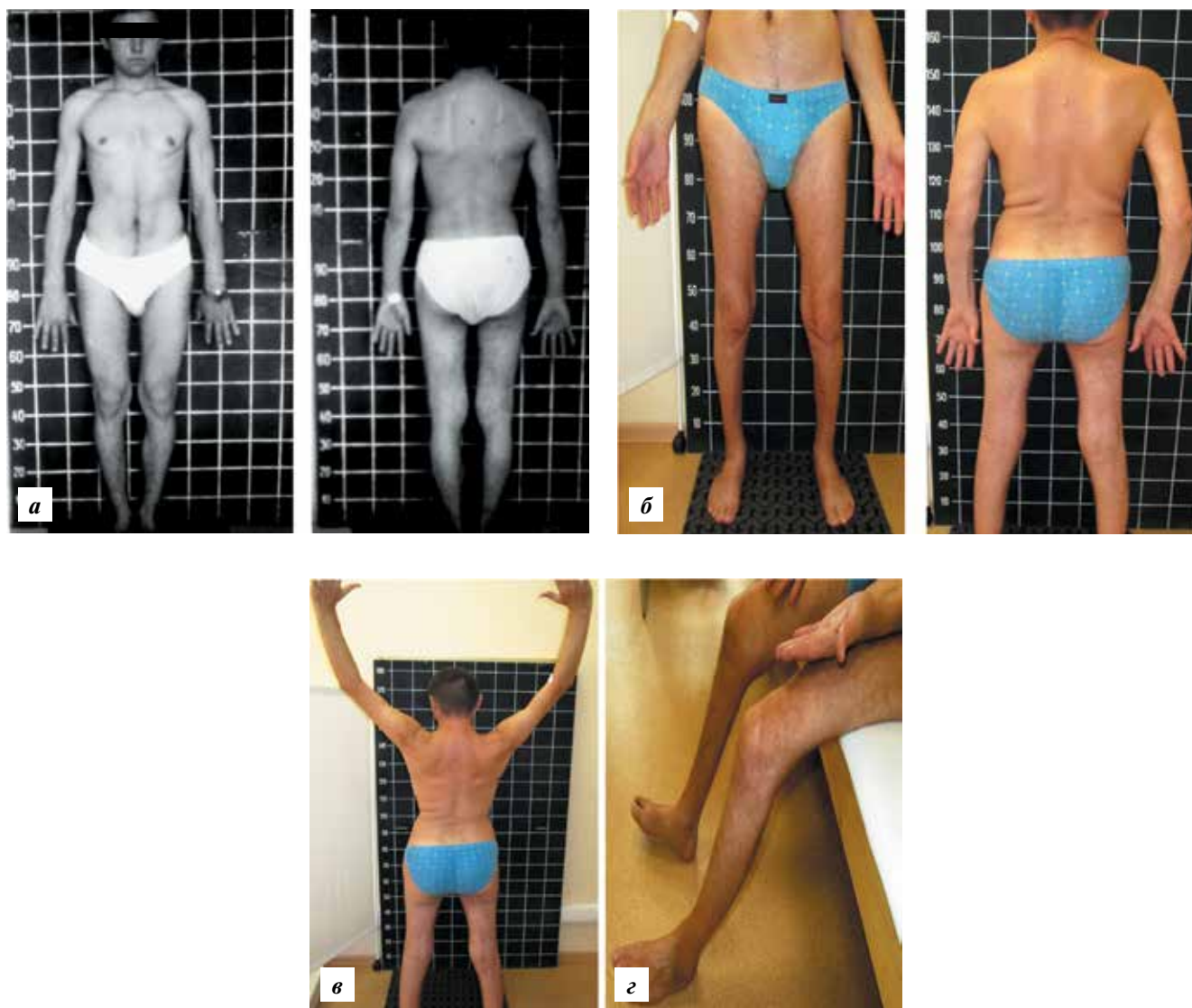


Рис. 4. Пробанд В.: а — общий вид (II:б) в возрасте 23 лет (атлетическое телосложение, развитые мышцы плечевого пояса контрастируют с гипотрофией икроножных мышц); б — выраженные атрофии мышц дистальных отделов конечностей (голеней и предплечий), гипотрофии бедер, плечевого пояса и туловища с ММ в возрасте 44 лет; в — относительная сохранность активных движений в плечевом поясе (подъем рук вверх и их удержание); г — относительная сохранность экстензорной группы мышц стоп при выраженной атрофии

по типу «утиной» с элементами степпажа. Отмечаются атрофии мышц голеней, гипотрофия мышц плечевого пояса, спины, бедер, атрофии мышц плечевого пояса (*mm. deltoideus, biceps brachii, pectoralis major, rhomboideus, flexor carpi ulnaris*, в меньшей степени — *mm. latissimus dorsi, vastus lateralis, biceps femoris, gastrocnemius*, преимущественно медиальных порций с обеих сторон), тонус в перечисленных мышцах снижен. Кистевая динамометрия: слева — 22 кг, справа — 21 кг; клинически в проксимальных отделах рук — до 3 баллов, тыльных сгибателей стоп — 3,5 балла, подошвенных — 1–2 балла, сгибателей бедер — 2 балла. Выраженный вялый дистальный и проксимальный тетрапарез. Сухожильные рефлексy с бицепсов, карпорадиальные и коленные рефлексy отсутствуют, ахилловы — средней живости, D = S. Руки поднимает вверх с усилием. Пальце-носовую пробу выполняет удов-

летворительно, неустойчивость в позе Ромберга связана с вялым дистальным нижним парапарезом.

Биохимический анализ крови от 07.08.2013: КК — 2841 Ед/л.

По данным ЭМГ от 08.10.2013: СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов не изменена; иЭМГ: в т. *Tibialis ant. dex* спонтанной активности нет. Средняя длительность ПДЕ уменьшена на 23 %, средняя амплитуда — 803 мкВ, полифазия — 10 %.

Заключение: ЭМГ-признаки первично-мышечного поражения.

По результатам ДНК-анализа гена *DYSF* методом полноэкзомного секвенирования обнаружена ранее описанная миссенс-мутация (*Chr2:71894607C>T*) в гомозиготном состоянии, приводящая к замене в полипептидной цепочке *DYSF p.Arg1768Trp* (NM_003494) (рис. 5). Таким

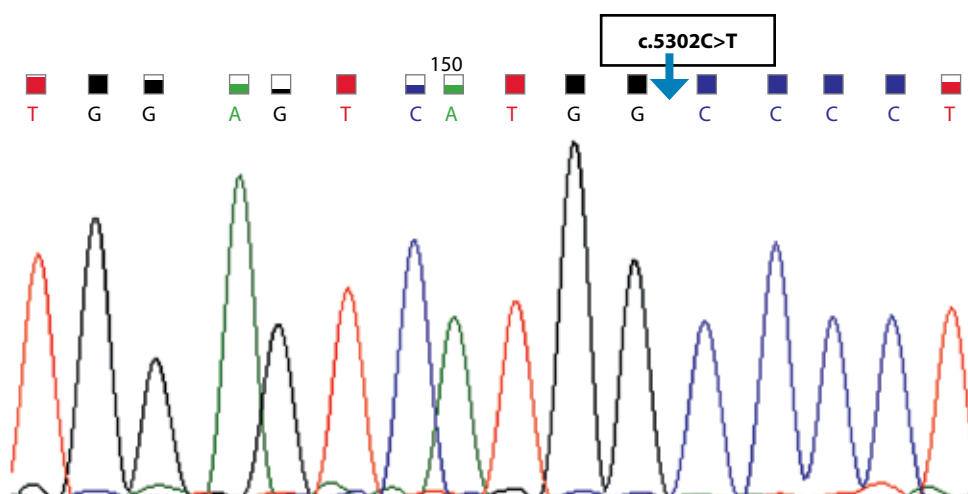


Рис. 5. Электрофореграмма прямого секвенирования по Сенгеру гена *DYSF* у пробанда с ММ: однонуклеотидная замена (миссенс-мутация) C>T в кодоне 5302 в гомозиготном состоянии, что привело к замене Arg1768Trp в полипептидной цепочке

образом, диагноз ММ у обоих братьев был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Обсуждение

У обследованных 2 больных братьев от здоровых родителей дебют заболевания приходится на возраст 18–20 лет без предшествующего отягощенного анамнеза (оба были призваны служить в армию и активно занимались спортом). В период службы постепенно развились и нарастали слабость и атрофии мышц голени, по причине которых более 20 лет назад были обследованы в МГК. При первичном осмотре гипотрофии мышц голени контрастировали с общим атлетическим развитием скелетной мускулатуры плечевого пояса и туловища. Затруднение вызывала ходьба на носках, что нетипично для миопатии, которая в первую очередь затрагивает перонеальную группу мышц. Больные при невральной амиотрофии испытывают сложности при стоянии и ходьбе, прежде всего на пятках. Только при диффузной мышечной атрофии голени, которая проявляется в более поздней стадии заболевания, выявляются ступающая походка и невозможность ходить как на пятках, так и на носках.

Особенностями обсуждаемых случаев с позиций стандартного ЭМГ-исследования и основных клинических проявлений являлись выпадение сухожильных рефлексов с дистальных сегментов ног при их сохранности на руках, а также наличие нормальных величин СРВ и спонтанной активности (ПФ и ПОВ), что вполне согласовывалось с возможными невральными изменениями по аксональному типу. Однако анализ параметров ПДЕ с отсутствием признаков реиннервации заставляет также пересмотреть другие выявленные ЭМГ-изменения. Снижение длительности ПДЕ, амплитуды потенциалов и полифазия характерны для первично-мышечного уровня поражения. Наличие отдельных потенциалов высокой амплитуды не противоречит

первично-мышечному уровню поражения [15]. Несмотря на фенотипическое сходство, все вышесказанное послужило основанием для того, чтобы усомниться в диагнозе «невральная амиотрофия с аутосомно-рецессивным типом наследования». Продолженный поиск полностью подтвердил обоснованность проведенных диагностических исследований.

При повторном осмотре через 5 лет наблюдалась слабость в проксимальных отделах тазового пояса в виде появления походки по типу «утиной», симптома Говерса при подъеме из глубокого приседания. Позднее были выявлены высокие уровни КК в сыворотке крови, что нехарактерно для периферической нейропатии. При иЭМГ установлен первично-мышечный уровень поражения мышц бедер и голени. Диагноз миопатии стал очевиден, однако преимущественно дистальная форма требовала уточнения (на момент обследования не был известен не только ген, но даже генный локус для этой формы).

Ген *DYSF*, который состоит из 55 экзонов, имеет размер 150 тыс. пар нуклеотидов. В нем установлено более 300 разных мутаций, большинство из которых уникальны. В нашем случае у больных братьев имеет место однонуклеотидная замена (миссенс-мутация) C>T в гомозиготном состоянии, что привело к замене Arg1768Trp в полипептидной цепочке и изменению функции белка дисферлина, который является интерактивным, взаимодействующим с кальпаином 3 (CAPN3) и обеспечивающим репарацию мембраны мышечных волокон. Отсутствие дисферлина или его недостаточная активность приводят к альтерации мышечной мембраны и, как следствие, повышению уровня КК в сыворотке крови, что может быть выявлено у больных уже в пресимптоматической стадии. Потеря мышечными волокнами КК неизбежно ведет к некротическим изменениям и по мере прогрессирования — к нарушению двигательных функций пациента. Остается нерешенным вопрос

о первоначальном вовлечении преимущественно дистальных мышц ног и последовательности включения других групп мышц. Клинический полиморфизм присущ ДП при разных подтвержденных мутациях гена *DYSF* и отмечен в большинстве исследований, что может объясняться разной степенью нарушений функциональной активности дисферлина. Однако требует разъяснения наличие 3 разных клинических паттернов у больных с одинаковой мутацией *DYSF*. Причиной этого могло быть наличие генов-модификаторов (*ANXA2*, *ANXA1*), влияющих на реализацию конечного эффекта. Нами прослежена динамика неврологического статуса у 2 родных братьев с диагностированными ДП и установлена последовательность развития миопатического процесса.

Заключение

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом ДП и их низкой распространенностью в популяции дифференциальная диагностика данных состояний и наследственных моторно-сенсорных нейропатий, полимиозита, других форм наследственных миопатий является трудной задачей для врача-невролога, особенно в дебюте болезни, а в sporadических случаях может поставить специалиста в тупик. Выработка четких диагностических критериев должна обеспечить правильный выбор тактики ведения больного и оптимизировать отбор молекулярно-генетических методов для верификации диагноза и генетического прогноза в семьях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Urtizberea J.A. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. Нервно-мышечные болезни 2012;(2):20–8. [Andoni Urtizberea J. Dysferlinopathy: a problem beyond the scope of distal myopathies. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(2):20–8. (In Russ.)].
2. Bushby K.M. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. Hum Mol Genet 1999;8(10):1875–82.
3. Bushby K.M. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. Brain 1999;122:1403–20.
4. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol 2014;33(1):1–12.
5. Miyoshi K., Kawai H., Iwasa M. et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy: seventeen cases in eight families including an autopsied case. Brain 1986;109:31–54.
6. Illa I., Serrano-Munuera C., Gallardo E. et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. Ann Neurol 2001;49(1):130–4.
7. Weiler T., Bashir R., Anderson L. et al. Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene(s). Hum Mol Genet 1999;8(5):871–7.
8. Bashir R., Keers S., Strachan T. et al. Genetic and physical mapping at the limb-girdle muscular dystrophy locus (LGMD2B) on chromosome 2p. Genomics 1996;33(1):46–52.
9. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Tanaka H. et al. Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy. Brain 1996;119:1895–909.
10. Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. Nat Genet 1998;20(1):37–42.
11. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Greenberg C.R. et al. Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystrophy type 2B and distal myopathy. Neurology 2000;55(12):1931–3.
12. Takahashi T., Aoki M., Suzuki N. et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(4):433–40.
13. Nguyen K., Bassez G., Krahn M. et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol 2007;64(8):1176–82.
14. Urtizberea J.A., Bassez G., Leturcq F. et al. Dysferlinopathies. Neurol India 2008;56(3):289–97.
15. Никитин С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии. Нервно-мышечные болезни 2015;5(2):16–24. [Nikitin S.S. Electromyographic stages of the denervation – reinnervation process at neuro-muscular diseases: need to be revised. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015;5(2):16–24. (In Russ.)].

Москва, 14 ноября 2015 г.

Резолюция 3-го Российского совета экспертов по диагностике и лечению болезни Помпе

14 ноября 2015 г. в Москве состоялось заседание 3-го Российского совета экспертов по диагностике и лечению болезни Помпе (БП), в котором приняли участие представители ведущих отечественных генетических, неврологических, нейромышечных, педиатрических и кардиологических школ. Заседание было посвящено проблеме интенсификации диагностики БП. В связи с тем, что внимание к данной болезни в России было привлечено относительно недавно, главным фактором, ограничивающим ее успешную диагностику и лечение, является низкая информированность врачей о БП и проблеме наследственных прогрессирующих миопатий в целом. Эксперты, руководствуясь международным опытом и принятыми в разных странах мира национальными рекомендациями, обсудили задачи, стоящие перед российским медицинским сообществом в области диагностики БП. Результатом работы 3-го Российского совета экспертов стала данная резолюция.

В заседании Экспертного совета приняли участие: Несрин Карабул, д.м.н. (Германия), Куцев Сергей Иванович, д.м.н., проф., Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., проф., Сидорова Ольга Петровна, д.м.н., проф., Федосеева Татьяна Александровна, к.м.н., Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., проф., Полякова Светлана Игоревна, д.м.н., проф., Зиновьева Ольга Евгеньевна, д.м.н., проф., Михайлова Светлана Витальевна, д.м.н., проф., Басаргина Елена Николаевна, д.м.н., проф., Федотов Валерий Павлович, к.м.н., Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., проф.

Цели 3-го Российского совета экспертов: улучшение качества медицинской помощи пациентам с БП в России; снижение количества необратимых осложнений за счет наиболее раннего диагностирования, определяющего лечение, адекватного для данного заболевания; определение причин недостаточной эффективности диагностики БП в России; разработка мер, позволяющих интенсифицировать диагностику БП.

БП (гликогеноз II типа, болезнь накопления гликогена II типа (GSD—II), дефицит кислой мальтазы) — редкое мультисистемное прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефицитом активности фермента α -глюкозидазы (кислой мальтазы) в лизосомах.

Клинические проявления БП связаны с патологическим накоплением гликогена и продуктов его метаболизма в клетках. Дебют заболевания возможен в любом возрасте. Различие в остаточной активности α -глюкозидазы определяет значительный полиморфизм клинических проявлений болезни у пациентов. Крайне низкая или нулевая активность фермента приводит к развитию младенческой формы БП с дебютом на первом году жизни. Более мягкий генетический дефект определяет большую остаточную активность фермента, менее тяжелое течение и более поздний (в возрасте старше 1 года) дебют болезни (БП с поздним нача-

лом). Всех пациентов с гликогенозом II типа независимо от времени начала отличает прогрессирующий характер заболевания. Продолжающееся отложение гликогена в тканях-мишенях нарушает их функцию и, в конечном итоге, приводит к их необратимым структурным изменениям и гибели больного.

Распространенность БП в России неизвестна. По данным разных авторов, частота встречаемости заболевания в зависимости от страны и этнической принадлежности варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000. По самым скромным оценкам, в России проживают 480 пациентов с БП, из которых на сегодняшний день выявлено менее 20 случаев (≤ 4 % от оцениваемого реального числа). Таким образом, более 96 % больных БП не диагностированы и находятся в группе высокого риска потери трудоспособности и преждевременной смерти.

Качество и доступность лабораторных тестов на БП в России находятся на удовлетворительном уровне. Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и лаборатория молекулярно-генетической диагностики ФГАУ «Научный центр здоровья детей» располагают техническими возможностями и специалистами, позволяющими выполнить как скрининговые, так и подтверждающие тесты для диагностики БП. Эти тесты осуществляются современными методами с использованием в качестве биоматериала сухих пятен крови, которые в отличие от образцов цельной крови не требуют особых условий хранения и транспортировки. Лаборатории принимают для анализа биоматериалы, поступающие из всех регионов России. В 2015 г. около 1500 пациентов были направлены несколькими сотнями российских врачей на лабораторную диагностику БП и только у 1 была подтверждена эта болезнь. Таким образом, не все специалисты пользуются лабораторными возможностями для исключения БП у своих пациентов. Относительно низкая эффективность выявления болезни (1 пациент на 1500

выполненных тестов) позволяет предположить, что даже врачи, направляющие пациентов на соответствующий лабораторный анализ, недостаточно хорошо ориентируются в симптомах БП, при наличии которых ее следует включить в дифференциальный диагноз и провести соответствующие тесты. Несмотря на наличие технических, организационных и логистических возможностей, распространенность и эффективность лабораторной диагностики БП в России неудовлетворительны.

Очевидно, что увеличение уровня осведомленности и участие врачей в выявлении БП — непереносимые условия улучшения качества жизни российских пациентов с этой болезнью.

Таким образом, эксперты считают необходимым рекомендовать меры, направленные на интенсификацию диагностики БП в России.

1. Создать, утвердить, присвоить статус федеральных и распространить среди неврологов, кардиологов, педиатров, генетиков и специалистов по нервно-мышечным болезням клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с БП. В данных рекомендациях:

- сформулировать критерии включения БП в дифференциальный диагноз;
- обозначить энзимодиагностику по методу сухого пятна крови как базовый скрининговый тест, который необходимо выполнить пациентам, соответствующим критериям включения;
- обозначить место других лабораторных, инструментальных и физикальных методов обследо-

вания в уточнении, подтверждении и мониторинге БП;

- определить критерии подтверждения диагноза БП, привести рекомендации по разрешению сложных и неоднозначных клинических случаев.

2. Наладить практику проведения телеконференций в целях увеличения осведомленности врачей о БП и способах ее диагностики.

3. Создать в Интернете сайт, посвященный БП, увеличив объем информации о симптомах и диагностике БП.

4. Ввести во врачебную практику селективный скрининг детей в возрасте до 1 года на БП. Сформулировать критерии включения детей в этот скрининг, донести их до соответствующих лечебно-профилактических учреждений (отделений патологии раннего возраста, неврологических и кардиологических отделений детских стационаров).

5. Для обеспечения логистической и технической поддержки и ускорения получения результатов по возможности прибегать к помощи социально ответственного бизнеса, благотворительных фондов и пациентских организаций.

С резолюцией, принятой участниками 3-го Российского совета экспертов, можно ознакомиться на сайтах ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», а также в региональных органах здравоохранения и у профильных специалистов.

Памяти профессора Ирены Гаусмановой-Петрусевич (1917–2015)

Ирена Эмильевна родилась в ассимилированной еврейской семье дерматолога Бэлы и экономиста Эмиля Гинзбург в 1917 г. В 1935 г. она поступила на медицинский факультет университета в Варшаве, но в 1939 г. под давлением антисемитских настроений перевелась вместе с сестрой на медицинский факультет Львовского университета. Переезд во Львов сохранил сестрам жизнь, а родители, убежденные в том, что фашисты не тронут высокообразованных специалистов, поплатились жизнью за свою опрометчивость: отца немецкий солдат застрелил на улице, а мать погибла в концентрационном лагере Трешлинка. Трагическая судьба родителей стала известна только после войны. В 1941 г., получив диплом врача, Ирена Гинзбург уже на следующий день оказалась в действующей польской армии, сражавшейся на фронтах вместе с советскими войсками. Остается только догадываться, каким образом, потеряв все документы во время бомбардировки, молодая девушка попала в санитарный поезд Советской армии, на котором она пересекла всю территорию СССР и оказалась в Киргизии. «Мне всегда везло, — говорила пани Ирена, — немцы входили в город с одной стороны, а мы покидали его с другой, а еще вокруг было много хороших людей, не боявшихся объяснить назойливым компетентным органам, кто я и откуда. В какой-то момент это перестало их интересовать, так как меня все принимали за свою». Немного не дойдя до Берлина, в 1945 г. она вернулась в Варшаву, где начала работать врачом в неврологической клинике. Это было стартом невероятной по на-



7 июля 2015 г. в г. Варшаве в возрасте 97 лет скончалась проф. Ирена Эмильевна Гаусманова-Петрусевич. В мире неврологов, особенно среди специалистов по нервно-мышечным болезням, имя Ирены Эмильевны хорошо известно. В России все неврологи, получившие образование во второй половине XX в. и когда-либо соприкасавшиеся с наследственными болезнями, знакомы с ее фундаментальной монографией «Мышечные заболевания». Переведенная на русский язык в 1980 г. книга Гаусмановой-Петрусевич больше 20 лет была единственным источником сведений по данной тематике

сыщенности событиями и успехами карьерной жизни, которая со стороны казалась легкой и построенной на постоянной удаче — настолько Ирена Эмильевна умела скрывать, какого труда ей стоили ее достижения. Большую клиническую работу она совмещала с интенсивными научными исследованиями. В 50-е годы Гаусманова-Петрусевич стала интересоваться нервно-мышечными болезнями, прошла

стажировку в ведущих клиниках и лабораториях Европы — в 1958 г. в Страсбурге у проф. Ф. Иша, в 1959 г. — в Копенгагене у проф. Ф. Бухтала. Не случайно в эти годы в Польше начали стремительно развиваться и совершенствоваться самые разные направления исследования нервно-мышечных болезней, в том числе клиническая электромиография. В 1971 г. пани Ирена прошла стажировку в США в Университете Пенсильвании, в 1990 г. — в Медицинском колледже Хьюстона. Она создала в Польше морфологическую службу по диагностике нервно-мышечных болезней, открыла детское консультативное и стационарное отделения, внедрила методы генетических исследований, реализовала семейное генетическое консультирование, продолжала развивать электромиографические методы и теоретические основы клинической нейрофизиологии, привлекала молодежь новыми открывающимися возможностями. Гаусманова-Петрусевич неоднократно приезжала в СССР в НИИ неврологии АМН (ныне — ФГБНУ «Научный центр неврологии») и Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, где установила теплые личные отношения с сотрудниками. Дружба на долгие годы связала ее с коллективом. В 1980-е годы сотрудники Миастенического центра, возглавляемого проф. Б.М. Гехтом, получили возможность стажироваться в г. Варшаве.

Круг научных интересов и продуктивность проф. Гаусмановой-Петрусевич впечатляют: больше 450 статей, 43 монографии и главы в руководствах, переведенных на английский и французский

языки, содержание которых по отдельным вопросам остается актуальным до сих пор. Несмотря на различия в политических системах, клиника, руководимая Гаусмановой-Петрусевич, поддерживала научные контакты с ведущими лабораториями мира. Продолжались стажировки молодых сотрудников в США и Европе, лучшие специалисты с удовольствием принимали приглашение посетить Польшу. На убежденность в правильности выбранного пути и постоянное стремление идти в ногу с мировыми достижениями не влияли ни бюрократические преграды, ни расхождение, ни возраст пани Ирены, уверенной в себе женщины, лидера по характеру, при этом небольшого роста, почти всегда с сигаретой во рту (вредная привычка, оставшаяся после войны и вошедшая в дружеские шаржи).

С 1958 по 1988 г. Гаусманова-Петрусевич возглавляла созданную ею Клинику нервно-мышечных болезней. За эти годы под ее руководством защищено 63 диссертации по неврологии и 14 по реабилитации. Кроме того, школу миологии в клинике прошли десятки молодых специалистов. С 1989 г. и до конца жизни она возглавляла Отдел медицинских наук Польской академии наук в г. Варшаве. Многие годы работала в редакционных коллегиях ведущих международных неврологических журналов: Polish Neurology Neurosurgery, Journal Neurological Science, EMG and Clinical Neurophysiology, Acta Cardiologica Current Neurology a Neuroscience, Journal Neurology, Muscle and Nerve, Neuromuscular Disorders, а последние 4 года – российского журнала «Нервно-мышечные болезни».

Гаусманова-Петрусевич внесла большой вклад в понимание структурных

и функциональных нарушений при нервно-мышечных болезнях, роли генетических факторов в формировании и созревании нервной ткани, в первую очередь при наследственной спинальной амиотрофии, в последние годы описала спектр нарушений при ламинопатиях с учетом генетических особенностей и вариабельности фенотипа.

Ирена Гаусманова-Петрусевич была членом Польской академии наук, Польского комитета по неврологическим наукам и Комитета по биокибернетике, Всемирной федерации неврологов (вице-президент в 1974–1978 гг.), Европейской академии неврологии, Всемирного общества по болезням мышц, почетным членом Университета Страсбурга, Американской ассоциации неврологов, Французского, Итальянского, Болгарского, Чешского неврологических обществ, Немецкого общества педиатров, Американской ассоциации электродиагностической медицины, Академии Гаэтано Конте, награждена медалью Ханса Бергера, премией Эрба–Дюшенна, золотой медалью Академии Гаэтано Конте, была лауреатом премии Всемирной федерации по нервно-мышечным болезням.

Ирена Эмильевна отличалась дипломатичностью высокого класса, национальной и политической толерантностью. Она умело поддерживала отношения с представителями разных стран, никогда не смешивала свои политические взгляды с делом, которому посвятила жизнь. Когда ее единственная дочь оказалась в центре политического антикоммунистического сопротивления в Польше и была арестована за участие в демонстрации против советской оккупации вместе с другими 11 студентами-евреями, для освобождения дочери профессора Гаусманову-Петрусевич поставили

перед выбором: уволить всех неврологов-евреев из клиники или потерять работу и оставить дочь в заключении. Однако общественное признание и авторитет этой удивительной женщины оказались сильнее тоталитарного мышления, и ее дочь освободили. Дело не прошло бесследно для семьи, единственная дочь Гаусмановой-Петрусевич была вынуждена покинуть родину.

Ирена Эмильевна умела дружить. Сегодня мало кто помнит, что у старой профессуры была замечательная традиция – приглашать к себе домой коллег и молодых учеников. Пани Ирена с удовольствием принимала в своем небольшом двухэтажном доме всех, кто входил в круг ее общения. В ее рабочем кабинете на стене висели портреты знаменитых неврологов и простых врачей, которых она считала своими друзьями.

Свободно говорившая на 5 языках, ироничная и при этом доброжелательная, Ирена Эмильевна до последнего дня была полна интереса к жизни. В одну из последних встреч она спросила, видел ли я новый русский фильм, который она успела посмотреть с приятельницей в каком-то подвале – вроде молодежного клуба. Я ответил, что нет. Она посмотрела на меня с нескрываемым удивлением и сожалением: «Надо интересоваться, что происходит в искусстве, вы должны посмотреть этот фильм!». Музыка, литература, политика, – все ее интересовало. Она могла неожиданно позвонить и попросить немедленно разыскать пропавшую приятельницу в Москве, которая неделю не подходит к телефону, или прислать только что вышедшую книгу. И еще она говорила: «Работайте и пишите больше, это все, что остается...».

С.С. Никитин



**НЕВЕСЁЛЫЕ
ЗАГАДКИ :-)**



**1. Сложно подни-
маться по лестнице.
Сложно дышать, лёжа
на спине. Сложно
моему врачу правиль-
но поставить диагноз.
Что это такое?**

**2. Один врач думал,
что это — полимиозит.
Другой думал, что
это — миастения.
Ни один из диагнозов
не был правильным.
Что это?**



**3. Постановка диаг-
ноза какого прогрес-
сирующего нервно-
мышечного заболевания
занимает в среднем
7 лет¹, хотя оно диагно-
стируется простым**



Б • О • Л • Е • З • Н • Ъ П • О • М • П • Е

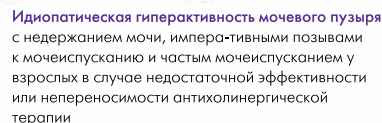
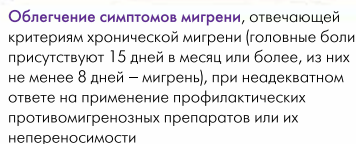
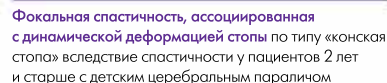
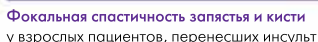
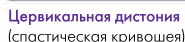
**ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТРИ НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ,
ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ¹**

 **Myozyme®**
(αglucosidase alfa)

**Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе,
который меняет естественное течение заболевания за счет
улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет
пациентам вести более активную и полноценную жизнь^{2,3,4}**



1. Hirschhorn R, Reusser AJ. Glycogen storage disease type II: acid-α-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Mc Graw Hill 2001; 3389-3420.
2. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of αglucosidase alfa. Mol Genet Metab. Nov 2012;107(3):456-461.
3. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. Dec 2010;20(12):775-782.
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of αglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. Apr 2010; 362(15):1396-1406.



2013

идиопатическая
гиперактивность
мочевого пузыря

[illegible][illegible]