

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)
Кафедра неврологии



О. Б. Доронина, Б. М. Доронин

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Учебное пособие для студентов,
обучающихся по специальности 31.05.02 Педиатрия*

Новосибирск
2020

УДК 616.74-009(075)

ББК 56.12я73

Д69

Утверждено ЦКМС ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Рецензенты:

Владимир Викторович Шпрах — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, директор Иркутской ГМАПО;
Лариса Ивановна Волкова — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики УГМУ МЗ РФ

Авторы:

О. Б. Доронина — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии НГМУ, зам. председателя Новосибирского отделения Всероссийского общества неврологов, зам. главного редактора журнала «Неврология Сибири», руководитель Новосибирского городского центра «Сибнейромед»;
Б. М. Доронин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии НГМУ, председатель Новосибирского отделения Всероссийского общества неврологов, главный редактор журнала «Неврология Сибири», заслуженный врач России

При участии сотрудников кафедры неврологии:

Анны Сергеевны Бельгибаевой
Василия Борисовича Доронина
Ксении Сергеевны Дорониной

Доронина О. Б.

Д69 **Нервно-мышечные** заболевания : учеб. пособие /
О. Б. Доронина, Б. М. Доронин. — Новосибирск : ИПЦ НГМУ,
2020. — 86 с.

В пособии представлены основные понятия о нервно-мышечных заболеваниях, классификационные критерии, принципы клинической, биохимической, инструментальной и генетической диагностики. Подробно рассмотрены прогрессирующие мышечные дистрофии, миастения, миоплегия, миотония, спинальные мышечные атрофии, наследственные болезни накопления. Освещены вопросы лечения, в том числе, направленного на ферментозаместительную терапию.

Для студентов, обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия» по дисциплине «Неврология».

УДК 616.74-009 (075)

ББК 56.12я73

© НГМУ, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Классификация нервно-мышечных заболеваний.....	6
2. Миастения.....	9
3. Синдром Ламберта-Итона	21
4. Прогрессирующие мышечные дистрофии	24
5. Непрогрессирующие мышечные дистрофии или миопатии.....	42
6. Спинальные мышечные атрофии	44
7. Наследственная невропатия Шарко-Мари-Тута	52
8. Миотония	56
9. Пароксизмальная миоплегия	64
10. Митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии.....	67
11. Лизосомные болезни накопления	73
Контрольные вопросы по теме	80
Тестовый контроль.....	81
Список литературы	85

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ) — обширная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим вялым парезом или параличом различных мышечных групп в результате поражения определенных отделов рефлекторной дуги, обеспечивающей нормальную функцию мускулатуры.

Утрата или изменение нормальной двигательной активности из-за снижения силы и тонуса мышц может возникать как в результате поражения собственно мышц (первично-мышечные заболевания), так и в результате поражения периферических нервов (различные виды полинейропатий) или мотонейронов спинного мозга (спинальные мышечные атрофии), или дисфункции нервно-мышечного соединения (миастении), а также нарушений, косвенно влияющих на работу мышц.

Основными причинами возникновения НМЗ считаются аутоиммунные болезни, наследственные/генетические факторы и отравление различными веществами. Также в эту группу относится часть врожденных дефектов метаболизма (в том числе болезни накопления и митохондриальные заболевания) и нейродегенеративных заболеваний со схожими симптомами.

Клиническая практика нейромышечных заболеваний в настоящее время претерпевает огромные изменения, напрямую связанные с недавними молекулярно-генетическими открытиями. Большинство генных находок в области неврологической патологии относится именно к нейромышечным заболеваниям. Прямым следствием этих открытий является возможность точной диагностики, основанной на ДНК, что дает пациентам четкую прогностическую информацию и позволяет проводить генетическое консультирование по вопросам наследования патологии. Также это способствует созданию скрининговых программ для наиболее раннего распознавания осложнений со стороны сердца или дыхательной системы. К сожалению, в настоящее время многие пациенты не получают доступа к столь точным диагностическим методикам, хотя ситуация и начинает меняться. Открытие новых генов и белков прокладывает путь для новых открытий в лечении больных нейромышечной патологией.

Значительное сходство клинических проявлений в группе наследственных нервно-мышечных заболеваний (симптомы вялого паралича различных мышечных групп) создает значительные трудности при проведении их дифференциальной диагностики на этапе клинического обследования.

Неправильно поставленный топический диагноз приводит к ошибкам в диагностике определенной нозологической формы ННМЗ, что увеличивает экономические затраты на проведение дорогостоящих молекулярно-генетических анализов и/или не позволяет осуществить профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях, определять генетический статус родственников больного, а также проводить подбор адекватной патогенетической терапии, возможной в некоторых случаях заболеваний этой группы.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Морфологическая классификация нервно-мышечных заболеваний

- I. Связанные с поражением скелетных мышц.
- II. Связанные с поражением передних рогов спинного мозга.
- III. Связанные с поражением периферических нервов.
- IV–VII. Связанные с поражением не только нервных и мышечных структур, но и синапса.

Клиническая классификация

- I. Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД).
- Ia. Непрогрессирующие мышечные дистрофии (миопатии).
- II. Спинальные амиотрофии.
- III. Невральные амиотрофии.
- IV. Миастения.
- V. Миатония.
 - Врожденная миатония.
 - (Болезнь Оппенгейма).
- VI. Миотония Томсона.
- VII. Пароксизмальная миоплегия.

Основные формы наследственных НМЗ

- 1. Первично-мышечные заболевания.
 - врожденные структурные миопатии (в том числе болезнь центрального стержня, немалиновая миопатия, миотубулярная миопатия и др.);
 - прогрессирующие мышечные дистрофии (врожденные мышечные дистрофии, поясно-конечностные мышечные дистрофии (в том числе мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса);
 - лице-плече-лопаточная мышечная дистрофия;
 - лопаточно-перонеальные мышечные дистрофии;
 - окулофарингеальные мышечные дистрофии;
 - дистальные мышечные дистрофии.
- 2. Метаболические миопатии:
 - дефицит фосфоорилазы/болезнь Мак-Арделя;
 - дефицит кислой мальтазы/болезнь Помпе;

- дефицит фосфофруктокиназы/болезнь Таури;
 - дефицит ветвящегося фермента/болезнь Кори;
 - митохондриальные миопатии;
 - дефицит карнитина;
 - дефицит карнитин-пальмитил трансферазы;
 - дефицит лактат-дегидрокиназы;
 - и другие.
3. Болезни мотонейрона:
- различные типы спинальной мышечной атрофии (в том числе болезней Вердниге-Гофманна, Кугельберга-Веландера, болезнь Кеннеди, Фенкеля);
 - боковой амиотрофический склероз;
4. Заболевания периферических нервов:
- изолированные и синдромальные моторно-сенсорные и сенсорно-вегетативные нейропатии (в том числе болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Дижерина-Сотта).
5. Болезни нервно-мышечных синапсов:
- миастения.
6. Миотонии и периодический паралич:
- различные нозологические формы миотоний и парамийотоний (в том числе миотоническая дистрофия);
 - периодический паралич.

При рассмотрении проблемы нервно-мышечных заболеваний необходимо ввести понятие двигательной единицы.

Двигательная единица (ДЕ) является основным морфо-функциональным элементом нервно-мышечного аппарата и состоит из мотонейрона и всех иннервируемых им мышечных волокон.

Несмотря на многообразие форм нервно-мышечных заболеваний, есть некоторые общие клинические признаки, позволяющие врачу заподозрить саму возможность наличия у больного нервно-мышечной патологии. В раннем детском возрасте это так называемый синдром «вялого ребенка», к которому относится поза «лягушки» из-за выраженной мышечной гипотонии, слабое сопротивление при пассивных движениях, «разболтанность» суставов с увеличением объема движений, снижение общей двигательной активности, задержка моторного развития. В более позднем детском и юношеском возрасте появляется деформация скелета под воздействием неравномерного поражения мышц и тяги в свою сторону более сильных —

усиливается лордоз позвоночника, появляется латеризация плеча, сокращение сгибателей бедра и формирование контрактур в тазобедренном и коленном суставах, сокращение сгибателей голени и формирование контрактур ахиллова сухожилия с формированием эквинорусной стопы. Со временем формируются мышечные гипотрофии и псевдогипертрофии (особенно икроножных мышц за счет разрастания жировой и соединительной ткани) некоторые произвольные движения (ходьба, вставание) становятся специфическими, например, различают «симптом лесенки», когда больной, прежде чем встать, использует руки и тело, взбираясь по нему как по «лесенке». Помимо поражения скелетных мышц, часто поражается сердечная мышца с развитием кардиомиопатии.

Далее будут представлены основные нервно-мышечные заболевания и их клинические характеристики.

2. МИАСТЕНИЯ

Миастения (*myasthenia gravis*, болезнь Эрба-Гольдфлама-Жолли) — аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся в виде слабости и патологической мышечной утомляемости, обусловленными образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата.

В настоящее время распространенность заболевания составляет 10–24 случая на 100 000 населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Средний возраст начала болезни у женщин — 26 лет, у мужчин — 31 год. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:3.

Классификация

Оссерманом (1958) была предложена классификация, утвержденная в 1959 г. в Лос-Анджелесе на Втором симпозиуме по миастении как международная. Выделяют следующие формы заболевания.

- Генерализованная миастения:
 - миастения новорожденных;
 - врожденная миастения;
 - доброкачественная миастения с офтальмопарезом или офтальмоплегией;
 - семейная детская миастения;
 - юношеская миастения;
 - генерализованная миастения взрослых: легкая, тяжелая, острая молниеносная, поздняя тяжелая, с развитием мышечных атрофий.
- Глазная миастения:
 - юношеская;
 - взрослая.

Патогенез

При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке. К ним относят-

ся мышечный ацетилхолиновый рецептор, мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), рианодиновый рецептор (RyR), титин-протеин и др. Поражение этих и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. В нормальном нервно-мышечном соединении количество освобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает необходимое для генерации потенциала концевой пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна. Количество ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране также существенно больше, чем необходимо для эффективного взаимодействия возбуждения мышечного волокна ацетилхолином. При миастении имеет место не только уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране, но и нарушение их функционального состояния, разрушение складок постсинаптической мембраны и изменение формы синаптической щели.

Клиническая картина

Для миастении типично хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжелых состояний, называемых кризами. Клинические проявления зависят от формы заболевания и стадии ее течения (ремиссия или обострение). Ведущий клинический симптом при всех формах миастении — слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приема антихолинэстеразных препаратов.

- Для миастении с ранним началом характерно частое вовлечение экстраокулярной (80 %), мимической (92 %) и бульбарной (65 %) мускулатуры, относительно редкое поражение жевательных (40 %) и дыхательных (20 %) мышц, а также мышц шеи (30 % случаев). У большинства больных выявляют слабость мышц туловища и конечностей, причем снижение силы в трехглавой мышце выражено в большей степени (60 %), чем в дельтовидной (35 % случаев).

- У больных миастенией, сочетающейся с тимомой, и больных с поздним началом болезни без тимомы существенно чаще поражаются бульбарная и жевательная мускулатура (80 %), мышцы шеи (65 %) и дельтовидная мышца (75 % случаев).

- Для серонегативной миастении характерно относительно редкое вовлечение экстраокулярных (10 %) и туловищных (35 %) мышц, а также более частое поражение бульбарной (90 %) и дыхательной (65 % случаев) мускулатуры.

Внезапные нарушения витальных функций, называемые кризами, наблюдают у 10–15 % пациентов. Различают миастенический и холинергический кризы. Сложности их дифференциации обусловлены тем обстоятельством, что чаще всего они развиваются параллельно в виде смешанного криза. Несмотря на сходство клинической картины миастенического и холинергического кризов, патогенетические механизмы их развития различны и соответственно лечение этих состояний требует разных подходов.

Миастенический криз связан не только с уменьшением плотности холинорецепторов постсинаптической мембраны вследствие их комплемент-опосредованного разрушения, но и с изменением функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов. Тяжелые генерализованные миастенические кризы проявляются различной степенью угнетения сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры. Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении нескольких часов, а иногда даже минут. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности в момент криза выражается увеличением ЧСС до 150–180 в минуту и повышением АД до 200 мм рт. ст. В дальнейшем АД понижается, пульс становится вначале напряженным, затем аритмичным, редким, нитевидным. Усиливаются вегетативные симптомы — саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. При тяжелых генерализованных миастенических кризах развиваются явления гипоксической энцефалопатии с образованием непостоянной пирамидной симптоматики (симметричное повышение сухожильных рефлексов, появление патологических стопных знаков).

Холинергический криз обусловлен избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов вследствие передозировки антихолинэстеразных препаратов. При этом типе криза наряду с развитием генерализованной слабости мышц формирует-

ся весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежат гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация холинорецепторов, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэстеразы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к холинорецепторам постсинаптической мембраны.

Холинергические кризы наблюдают довольно редко (у 3 % больных), и развиваются они более медленно, чем миастенические. Во всех случаях возникновение их связано с передозировкой антихолинэстеразных препаратов. В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастают слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холинергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или перорального приема антихолинэстеразных препаратов (на высоте их действия — обычно через 30–40 мин), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства. Сложность дифференциальной диагностики холинергического криза состоит в том, что во всех его случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарными и дыхательными нарушениями, наблюдаемая и при миастеническом кризе. Помощь при диагностике оказывают различные холинергические проявления, признаки хронической холинергической интоксикации по данным анамнеза. Диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов.

Смешанный криз в клинической практике наблюдают чаще всего. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинергического кризов, описанные выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных миастенией. В литературе комбинированный криз называют ломким (brittle) вследствие противоположности механизмов действия, лежащих в его основе. С одной стороны, больной нуждается в немедленном приеме антихолинэстеразных препаратов, а с другой — он не переносит их, и его состояние ухудшается после их введения.

Диагностика

Анамнез

В диагностике миастении важное значение имеют данные анамнеза, указывающие на наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90 % случаев в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, что проявляется диплопией и птозом. Значительно реже отмечают эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Имеет определенное значение и семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний). Иногда поводом для обследования в целях диагностики миастении могут быть и выявленные при рентгенографии, КТ или МРТ признаки опухоли переднего средостения. Следует подчеркнуть, что сам факт обнаружения образования в средостении никоим образом не свидетельствует о наличии миастении и не может быть критерием диагностики этого заболевания.

Физикальное обследование

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. При легкой степени поражения мышц нарушения функции выявляют только при многократных повторных движениях или при длительном статическом напряжении отдельных мышц. При выраженных клинических проявлениях болезни слабость выявляют без предварительной нагрузки. Различная выраженность слабости и мышечной утомляемости бывает причиной того, что врач может не выявить исходного снижения мышечной силы без использования пробы с предварительной динамической или статической нагрузкой. Для мышечной слабости при миастении характерны избирательное (преимущественное) поражение отдельных мышечных групп, несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов, лабильность клинических проявлений слабости, уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных препаратов.

Фармакологический тест

Фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов считают одним из наиболее значимых критериев диагностики миастении. Используют неостигмина метилсульфат (прозерин) (при массе тела пациента 50–60 кг — по 1,5 мл, 60–80 кг — 2 мл, 80–100 кг — по 2,5 мл 0,05% раствора) или пиридостигмина бромид — калимин (при массе тела пациента 50–60 кг — по 10 мг, 60–80 кг — 20 мг, 80–100 кг — по 30 мг).

У детей доза указанных препаратов составляет 1 мл или 5 мг соответственно. При возникновении мускариновых эффектов антихолинэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят атропин (0,2–0,5 мл 0,1% раствора). Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата.

Полную компенсацию двигательных нарушений выявляют у 15 % больных миастенией (полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до нормальных значений, т. е. 5 баллов независимо от степени ее исходного снижения). У большинства больных миастенией (75 %) отмечают неполную реакцию на введение препаратов, т. е. увеличение силы мышцы на 2–3 балла, но не до нормы. Частичная компенсация характеризуется увеличением силы на 1 балл в отдельных мышцах, тогда как в других мышцах она не изменяется.

При полной и неполной компенсации двигательных нарушений пробу считают позитивной, при частичной — сомнительной, при отсутствии реакции — негативной.

Лабораторные исследования

У всех больных миастенией необходимо исследование сыворотки крови на уровень аутоантител к мышечному ацетилхолиновому рецептору, который считается одним из основных критериев диагностики заболевания. Важное значение имеет динамика этого показателя для оценки эффективности патогенетической терапии.

Изучение уровня аутоантител к титин-белку наиболее показательно у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено в 78 % случаев), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84 %).

При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают и увеличение уровня антител к риадиноновым рецепторам

саркоплазматического ретикулула (выявляют в 35 % случаев), свидетельствующее о тяжелом течении заболевания.

Аутоантитела к мышечно-специфической тирозинкиназе обнаруживают у 40–50 % больных серонегативной миастенией.

Инструментальные исследования

Один из основных критериев диагностики миастении — нарушение нервно-мышечной передачи, выявляемое посредством ЭМГ. Следует подчеркнуть, что с учетом многообразия клинических форм заболевания и неравномерности вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп понятие «стандартная для исследования мышца» при миастении теряет всякий смысл. Бессмысленно при кринобульбарной форме миастении исследовать клинически не пораженную дельтовидную мышцу. Аналогичным образом по отсутствию нарушений нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза, которая относится к мимическим, а не к экстраокулярным мышцам, нельзя исключить глазную форму миастении. Таким образом, очень важно выбрать для проведения ЭМГ наиболее пораженную клинически мышцу (или мышцы).

Совершенствование метода стимуляционной ЭМГ позволяет в настоящее время изучать состояние нервно-мышечной передачи в мимической, жевательной и дыхательной мускулатуре, а также в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Это обстоятельство является весьма важным, поскольку позволяет объективно оценить степень вовлечения различных мышц в патологический процесс.

Схема проведения диагностических исследований при изучении функционального состояния нервно-мышечной передачи

- Измерение негативной фазы амплитуды (площади) М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул (в мВ).
- Измерение величины декремента амплитуды (площади) М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 Гц в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (A_5/A_1).
- Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 Гц через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаническое облегчение) или максимального произвольного усилия в течение 10 с (постактивационное облегчение).

- Исследование изменения амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 Гц через 3 мин после окончания тетанической серии (посттетаническое истощение) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение) в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия. Наряду с изменениями амплитуды М-ответа при низко- и высокочастотной стимуляции оценивают изменение площади М-ответа, которое в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа.

При ритмической стимуляции мышц здоровых людей частотой 3 Гц декремента амплитуды М-ответа не выявляют ввиду большого запаса надежности нервно-мышечной передачи. Поскольку все мышечные волокна вовлекаются в активность, амплитуда суммарного потенциала остается стабильной.

При снижении фактора надежности нервно-мышечной передачи выключение из активности определенной части мышечных волокон приводит к уменьшению амплитуды суммарного М-ответа, что проявляется снижением последующих М-ответов в серии по отношению к первому, т. е. декрементом амплитуды и площади М-ответа.

Величина декремента при стимуляции частотой 3 Гц отражает степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи и обычно определяется отношением амплитуды пятого М-ответа к первому в процентах.

Важным является вопрос о величине декремента, которая достоверно указывала бы на патологическое снижение надежности нервно-мышечной передачи. Большинство исследователей утверждают, что она составляет более 10 %, а некоторые авторы считают нормальными значениями величину декремента до 15 %.

Лечение

Сохраняют свою актуальность различные методы лечения миастении (медикаментозные и хирургические). Каждый из методов преследует определенные цели и является наиболее целесообразным на том или ином этапе развития болезни.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение включает методы экстракорпоральной иммунокоррекции (гемосорбция и плазмаферез). К немедикаментозным методам лечения можно отнести и гамма-терапию на область тимуса. Данный метод применяют у пациентов, которым в силу тех или иных обстоятельств невозможно провести тимэктомию, а также как метод комплексной терапии после удаления тимомы (особенно в случаях инфильтрации опухоли в расположенные рядом органы). Суммарную дозу гамма-облучения подбирают индивидуально (в среднем 40-60 Гр).

Медикаментозное лечение

В основу стратегии лекарственной терапии миастении положены следующие принципы:

- этапность лечебных мероприятий;
- сочетания компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии;
- учет фазы течения заболевания [хроническая или острая (кризы)].

Первый этап

Компенсирующая терапия предполагает назначение следующих препаратов.

- Антихолинэстеразные средства: пиридостигмина бромид перорально в максимальной суточной дозе 240–360 мг (30–120 мг на прием). Секрецию ацетилхолина улучшает ипидакрин (нейромидин) в дозе 120–160 мг/сут перорально, 45 мг/сут парентерально.
- Препараты калия (например, хлорид калия в порошке по 1,0 г 3 раза в день; порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды). Противопоказания для использования больших доз калия — полная поперечная блокада проводящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек.
- Калийсберегающие диуретики. Применяют, в частности, спиронолактон перорально в дозе 0,025–0,05 г 3–4 раза в день.

Второй этап

При недостаточной эффективности препаратов, используемых на первом этапе, а также для создания своеобразного запаса проч-

ности в компенсации миастенических расстройств перед подготовкой к операции (тимэктомии) назначается лечение глюкокортикоидами.

Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает, по отдельным данным, 80 %. Из-за относительно быстро наступающего эффекта их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении.

В настоящее время наиболее оптимальным считают прием глюкокортикоидов по схеме через день. Дозу преднизолона (метилпреднизолона) подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. В среднем она составляет 1 мг/(кг·сут), но не менее 50 мг. Препарат принимают один раз в день утром. Лечение желательно начинать в условиях стационара. Эффект оценивают через 6–8 приемов. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обуславливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей.

При длительном приеме глюкокортикоидов у ряда пациентов могут развиваться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто отмечают повышение массы тела, гирсутизм, катаракту, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, остеопению. При развитии побочных эффектов, помимо симптоматической терапии, целесообразно уменьшить дозу препарата.

Третий этап

При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразно назначение цитостатических препаратов.

- Азатиоприн обычно хорошо переносится и эффективен у 70–90 % больных миастенией, назначают перорально ежедневно по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150–200 мг/сут.

- Микофенолата мофетил хорошо переносится и эффективен у 60–70 % больных, назначают перорально ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения.

- Циклоспорин успешно применяют при лечении тяжелых форм миастении в случаях резистентности к другим препаратам, препарат назначают перорально в дозе 3 мг/кг.

- Циклофосфамид используют при отсутствии эффекта от других иммунодепрессантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном. Препарат вводят внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг.

Плазмаферез

Наиболее эффективное лечебное мероприятие при миастеническом и холинергическом кризах — плазмаферез. Метод плазмафереза основан на заборе крови из локтевой или одной из центральных вен с последующим ее центрифугированием, отделением форменных элементов и заменой плазмы либо на донорскую, либо на искусственную. Эта процедура приводит к быстрому (иногда в течение нескольких часов) улучшению состояния больных. Возможно повторное извлечение плазмы в течение нескольких дней или через день.

Терапия иммуноглобулинами

Внутривенное введение иммуноглобулина человеческого нормального (гамунекс, гамимунн, октагам, интраглобин и др.) может вызвать быстрое временное улучшение течения миастении. Введение высоких доз иммуноглобулинов подавляет иммунные процессы. Общепринятым режимом терапии считают короткие (5-дневные) курсы внутривенного введения препарата в дозе 400 мг/кг ежедневно. В среднем клинический эффект наступает на 4-й день от начала лечения и сохраняется в течение 50-100 дней после окончания курса. Через 3–4 мес возможен повторный курс терапии иммуноглобулинами. Побочные эффекты проявляются в виде повышения температуры тела (4 %), тошноты (1,5 %), головной боли (1,5 % случаев). Большинство из этих явлений проходит после уменьшения скорости введения препарата или после временного прекращения инфузии.

Хирургическое лечение

При хорошей эффективности препаратов первого этапа, но сохраняющихся легких бульбарных нарушениях на фоне отмены пиридостигмина бромида показано проведение тимэктомии. Возможные механизмы благоприятного влияния тимэктомии на течение миастении связаны с удалением источника антигенов, индуцирующих синтез антител к ацетилхолиновым рецепторам; уменьшением выработки аутоантител; удалением источника ненормальных лимфоцитов. Эффективность тимэктомии в настоящее время составляет 50–80 %. Результатом операции могут стать полное клиническое выздоровление (эффект А), стойкая ремиссия при значительном уменьшении дозы антихолинэстеразных препаратов (эффект В), значительное улучшение состояния на фоне сохранения потребности в антихолинэстеразных препаратах (эффект С), отсутствие улучшения (эффект D). Показания к тимэктомии — опухоль вилочковой железы (тимомы), вовлечение в процесс краниобульбарной мускулатуры, а также прогрессирующее течение миастении. У детей тимэктомия показана при генерализованной форме миастении, плохой компенсации нарушенных функций в результате медикаментозного лечения и при прогрессировании болезни.

Противопоказания к тимэктомии — тяжелые соматические заболевания, а также острая фаза миастении (выраженные некомпенсированные бульбарные нарушения, нахождение больного в кризе). Тимэктомия нецелесообразна у больных, длительно страдающих миастенией при стабильном ее течении, а также при локальной глазной форме миастении.

Рекомендации пациенту

При миастении противопоказаны чрезмерные физические нагрузки, инсоляции, препараты магния, курареподобные миорелаксанты, нейролептики и транквилизаторы (кроме тофизопама), мочегонные (кроме спиронолактонов), аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, канамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин и др.), фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин и др.), фторсодержащие глюкокортикоиды, производные хинина, пеницилламид.

3. СИНДРОМ ЛАМБЕРТА-ИТОНА

Это аутоиммунное заболевание, обусловленное поражением пресинаптической мембраны двигательных нервных окончаний и ассоциированное со злокачественными неоплазиями и аутоиммунной патологией.

Распространенность заболевания в мире 1–9 случаев на миллион населения. Данное заболевание чаще встречается у мужчин: 1,5:1. Возраст пациентов сильно разнится: от 20 до 70 лет. У 52–75 % больных при обследовании обнаруживаются различные онкологические заболевания. Причем у пациентов мужского пола в 70 % случаев, а у женщин лишь в 20 %. В отличие от миастении, где топически поражение локализовано в синапсе, при данном заболевании имеет место пресинаптический уровень поражения.

Приблизительно у 90 % пациентов, страдающих LEMS, есть патогенные антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа (VGCC). Дисфункция или уменьшение количества этих каналов ингибирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптической концевой пластинки, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и мышечной слабости.

При ЭМГ-диагностике определяется феномен вкрабывания: при ритмической электростимуляции двигательного нейрона амплитуда М-ответа не уменьшается, а увеличивается, что является дифференциально-диагностическим признаком.

Различают два подвида болезни: паранеопластический и аутоиммунный. Данный синдром развивается на фоне злокачественных неоплазий (рак бронхов, рак желудка, колоректальный рак, ретикулосаркома и др.) и аутоиммунных процессов (ревматоидный артрит, СКВ, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Шегрена и пр.).

В некоторых источниках рассматривается также вариант наследственной предрасположенности с аутосомно-рецессивным типом наследования (данная версия до конца не изучена).

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется повышенной утомляемостью проксимальных отделов нижних конечностей и мышц тазового

пояса, что приводит к появлению «утиной походки». Характерно нарастание мышечной слабости при повышении температуры тела и окружающей среды, снижение сухожильных рефлексов, вегетативная дисфункция: ортостатическая гипотензия, импотенция. Типичен «сухой» синдром: снижение слюно- и потоотделения, характерен феномен «вработывания» — увеличение мышечной силы на фоне физической нагрузки (симптом Ламберта), глазодвигательные нарушения встречаются редко. Практически всегда встречается снижение сухожильных рефлексов. Иногда проявления СЛИ возникают задолго до первых проявлений опухоли, что позволяет рано ее диагностировать и удалить.

Синдром Ламберта-Итона	Миастения
Антитела к пресинаптическим кальциевым каналам	Антитела к постсинаптическим рецепторам
Начинается с конечностей и «поднимается вверх»	Начинается с глаз и «спускается вниз»
Во время физической активности слабость уменьшается	Во время физической активности слабость увеличивается
СХР угнетены	СХР сохранены
Может быть выявлен мелкоочечный рак легкого	Может быть выявлена тимоме
Чаще у мужчин	Чаще у женщин

Лечение

Для синдрома Ламберта-Итона отсутствует патогенетическое лечение, оно, как правило, симптоматическое. Для такого лечения используют 3,4-диаминопиридин фосфат (ДАФ), который обычно хорошо переносится и является эффективным. Для достижения дополнительного положительного эффекта у некоторых пациентов предлагалась комбинация пиридостигмина и 3,4-ДАФ.

Если симптоматического лечения недостаточно, для долгосрочного контроля за ходом заболевания используют иммуносупрессивную терапию с использованием одного преднизолона или его комбинации с азатиоприном. Плазмаферез и высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) позволяют получить непродолжительный эффект.

Обязательно назначают эффективное лечение любых имеющихся опухолей, позволяющее контролировать рост опухоли и улучшить клинические симптомы 3,4-диаминопиридин фосфат (ДАФ). Как правило, синдром Ламберта-Итона хорошо реагирует на симптоматическое лечение и иммуносупрессивную терапию. Средняя продолжительность жизни зависит от наличия онкологических заболеваний.

4. ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

ПМД — гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией скелетных мышц.

Классификация

- ПМД Дюшенна;
- ПМД Беккера;
- ПМД Ландузи-Дежерина;
- Конечностно-поясные формы ПМД:
 - аутосомно-доминантные формы — 1А (миотилинопатия), 1В, 1С (кавеолинопатия), 1D, 1Е, 1F, 1G;
 - аутосомно-рецессивные формы — 2А (кальпаинопатия), 2В (дисферлинопатия), 2С, 2D, 2Е, 2F (саркогликанопатии), 2G-2М;
- ПМД Эмери-Дрейфуса.

Эпидемиология

Наиболее распространены ПМД Дюшенна (0,3–5 случаев на 100 000 населения), ПМД Беккера (2,4 на 100 000) и ПМД Ландузи-Дежерина (5 на 100 000). Реже наблюдают конечностно-поясные формы ПМД (0,1–1,3 на 100 000), ПМД Эмери-Дрейфуса (1–2 на 100 000), окулофарингеальную ПМД, дистальные миопатии (1,3–3,3 на 100 000).

Этиология и патогенез

Все ПМД — генетически обусловленные заболевания. Гены ПМД, их локализация и белковые продукты зависят от конкретной нозологической единицы.

Клиническая картина

Для всех ПМД типичны мышечная слабость различной степени выраженности и мышечные атрофии. Тип распределения мышечной

слабости при ПМД — один из основных диагностических критериев. Для каждой из форм ПМД характерно избирательное поражение определенных мышц при сохранности других, рядом расположенных. В целом типичный миопатический симптомокомплекс включает следующие признаки.

- Симметричная проксимальная мышечная слабость различной степени выраженности (мышечная сила от 3–4 баллов на ранней и до 1–0 — на поздних стадиях заболевания), постепенно развивающиеся атрофии мышц.

- Симптом Говерса: больной, для того чтобы подняться из положения на корточках, опирается руками об пол, затем поднимается, опираясь руками об колени, — «взбирается по себе». Этот рано появляющийся симптом обусловлен слабостью мышц бедер и тазового пояса.

- Затруднения при ходьбе по лестнице — больной помогает себе с помощью рук.

- «Утиная» (переваливающаяся) походка, связанная со слабостью мышц тазового пояса.

- Поясничный гиперлордоз, обусловленный слабостью мышц тазового пояса и спины.

- «Крыловидные» лопатки вследствие слабости передней зубчатой мышцы, а также других мышц, фиксирующих лопатку.

- Псевдогипертрофия икроножных мышц вследствие развития в них соединительной ткани (сила мышц при этом снижена).

- Ходьба на цыпочках из-за контрактур ахилловых сухожилий.

- Сохранность экстраокулярных мышц, мышц лица. Миопатический симптомокомплекс наиболее отчетливо выявляют при ПМД Дюшенна и Беккера.

Для ПМД Дюшенна характерно раннее начало заболевания (в 3–7 лет), быстрое прогрессирование, высокие показатели КФК, выраженная спонтанная активность по данным игольчатой ЭМГ, отсутствие дистрофина в мышцах при иммуногистохимическом исследовании. Тип наследования х-сцепленный рецессивный тип, болеют мальчики и очень редко девочки. Около 2/3 случаев «происходит» от матерей-носителей, 1/3 — за счет новых мутаций в X-хромосоме матери. Причиной заболевания является мутация гена дистрофина (dystrophin) — крупнейшего человеческого гена, расположенного в локусе Хр21.2. Дистрофин — это структурный

стержневидный белок, содержащийся в цитоплазме. Является необходимой составляющей дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекса), который соединяет цитоскелет мышечных волокон с окружающим его внеклеточным матриксом. В нормальной ткани скелетной мышцы содержится лишь небольшое количество дистрофина (около 0,002 % от основной массы белка мышцы), но его отсутствие или изменение приводит к развитию мышечной дистрофии. Если изменения захватывают участки дистрофина, не имеющие критического значения, функция белка может быть частично сохранена. В этом случае рамка считывания продолжает работать, но синтезируемый дистрофин может быть короче или длиннее нормальной молекулы, что приводит к развитию мышечной дистрофии Беккера. При дистрофии Дюшенна эта мутация приводит к тяжелому отсутствию (<5 %) дистрофина, белка мембраны мышечных клеток. Доказана локализация дистрофина не только в скелетной мускулатуре, но и в кардиомиоцитах, головном мозге. В связи с этим в клинической картине могут наблюдаться кардиомиопатия, интеллектуальные и психические нарушения.

Ранними признаками болезни являются двигательная неловкость, неустойчивость, частые спотыкания и падения при ходьбе, что обуславливает у таких детей выраженную двигательную пассивность, нежелание ходить из-за страха падения и быстро развивающейся утомляемости. При подъеме на лестницу дети часто останавливаются, отдыхают, держась за перила. Походка больных миодистрофией Дюшенна приобретает «утиный» характер. Одним из наиболее характерных симптомов данного заболевания является псевдогипертрофия различных групп мышц, наиболее часто поражаются икроножные мышцы, что проявляется высокой плотностью и увеличенными размерами этих мышц даже в состоянии покоя. Мышечные атрофии первоначально локализуются в мышцах тазового пояса, с максимальной выраженностью в проксимальных отделах нижних конечностей. В дальнейшем распространяются в восходящем направлении на мышцы плечевого пояса, спины и проксимального отдела верхних конечностей. При осмотре таких больных обращает на себя внимание наличие выраженного поясничного лордоза, сколиоза, «крыловидных» лопаток, чрезвычайно узкой талии (осиная талия).

Подъем из горизонтального положения или из положения сидя вызывает у таких детей выраженные затруднения, дети прибегают к вспомогательным приемам при вставании (приемы Говерса) — «взбирание лесенкой, взбирание по самому себе».

При неврологическом осмотре обращает на себя внимание снижение и утрата коленных рефлексов при длительном сохранении ахилловых рефлексов. Позднее снижаются рефлексы с *m.biceps et m.triceps*. В большинстве случаев миодистрофии Дюшенна, интеллект у таких детей остается нормальным, однако описаны случаи с развитием умственной отсталости.

По мере прогрессирования мышечной слабости затрудняется самостоятельная ходьба, и уже в 9–15 лет больные вынуждены пользоваться инвалидным креслом, что провоцирует развитие кифосколиоза, остеопороза. На поздних стадиях у большинства больных развиваются дилатационная кардиомиопатия, слабость дыхательной мускулатуры. Интеллект чаще всего умеренно снижен.

Таблица 1

Клинические характеристики ПМД Дюшенна

Клинические проявления	Лабораторно-инструментальные данные
Дебют в возрасте 2–5 лет	Высокая активность КФК крови
Проксимальный тип мышечных атрофий и парезов	ЭНМГ: короткие остроконечные многочисленные потенциалы
Симптом Говерса	Биопсия мышц: дистрофические изменения и лимфоцитарная инфильтрация и патологическая регенерация мышц
Псевдогипертрофии икроножных мышц	Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций гена DMD
Слабость мышц тазового и плечевого пояса	Отягощенный наследственный анамнез: наличие в семье женщин носительниц патологического гена и больных мужчин
Выпадение сухожильных рефлексов	—
Костно-суставные нарушения (контрактуры крупных суставов, поясничный лордоз, сколиоз, деформация грудной клетки и стоп)	—
Кардиомиопатия	—
Умственная отсталость	—

Клинические проявления ПМД Беккера в целом напоминают таковые при форме Дюшенна, гетерический дефект и тип наследования аналогичны, но при дистрофии Беккера мутация приводит к образованию аномального дистрофина или его недостаточности. Течение заболевания более мягкое: дебют приходится на более поздний возраст (от 2 до 21 года, в среднем в 11 лет), летальный исход наступает позже (в 23–63 года).

В типичных случаях заболевание возникает в возрасте 10–20 лет, иногда несколько раньше или позже.

Первыми признаками являются слабость, утомляемость при длительных физических нагрузках. Выраженные миалгии в ногах, иногда в комбинации с крампи, являются самыми ранними симптомами заболевания примерно у трети пациентов. В ряде случаев эти симптомы могут сохраняться в течение нескольких лет. Наиболее частыми жалобами на ранних стадиях болезни являются трудности при подъеме по лестнице, утомление при беге, длительной ходьбе и частые падения. Отмечается изменение походки по типу «утиной». Атрофии мышц развиваются преимущественно в области тазового пояса, бедер. В сравнении с нижними конечностями, верхние длительное время остаются интактными. У большинства пациентов с миодистрофией Беккера вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы является характерным признаком заболевания (развивается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия с преимущественной дилатацией желудочков и развитием сердечной недостаточности, отмечаются нарушения проводимости, желудочковые аритмии). На ранних этапах выявляются изменения, характерные для поражения задненижней и латеральной стенок сердца (глубокий зубец Q в отведениях 2, 3, aVF, V6, высокий зубец R в отведении V1). В редких случаях отмечаются нейроэндокринные нарушения (гипогенитализм, атрофия яичек). Интеллект обычно не страдает.

• **Конечностно-поясные формы ПМД** также характеризуются развитием миопатического симптомокомплекса. ПМД Эрба по возрасту начала заболевания, скорости прогрессирования и клиническим проявлениям напоминает форму Беккера, однако для нее нехарактерна кардиальная патология, кроме того, заболевание отмечают как у мальчиков, так и девочек. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Прогрессирующая мышечная дистрофия

Эрба-Рота возникает вследствие поражения тканей мышц и их атрофии.

Среди предположений относительно механизма развития патологии рассматривается повышенная проницаемость мембран клеток поперечно-полосатой мышечной ткани (сарколемм) из-за недостаточного синтеза саркогликанов — составляющих белков дистрофин-гликопротеинового комплекса, который обеспечивает связь клеточного скелета сократительных элементов мышечных волокон миофибрилл с внеклеточными структурами ткани. В результате дефицита саркогликанов нарушается аминокислотно-ферментный баланс в мышечных волокнах.

Определенную роль в этиологии мышечной дистрофии Эрба-Рота также может играть белковый изофермент креатинфосфокиназа, точнее, выявленный недостаток его в мышечных тканях и аномально высокий уровень в плазме крови. Данный фермент катализирует реакцию окислительного фосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ) в аденозинтрифосфат (АТФ) в митохондриях клеток мышечных тканей, то есть поддерживает энергией цикл сокращения мышц.

Клиническая картина. Симптомы заболевания вначале не специфичны и включают в себя общую слабость, слабость мышц спины. Постепенно заболевание прогрессирует.

Пациент перестает удерживать спину в нормальном положении, развивается гиперлордоз — переразгибание поясницы. Достаточно рано изменяется походка. Она становится похожей на «утиную» — переваливание ног из-за слабости мышц бедра и тазового пояса. Быстро развивается гипотрофия мышц верхнего плечевого пояса. Также постепенно развивается общая гипотрофия, а затем и атрофия мышц. Атрофия мышц, фиксирующих лопатки, приводит к развитию крыловидных лопаток.

Иногда имеет место псевдогипертрофия голеней — замена мышечной массы жировой и соединительной тканью. Со временем пациент перестает выполнять многие активные движения

Значимо затрудняется вставание, больным приходится вставать на четвереньки, помогать руками при вставании. Лицо пациента становится амимично, неполностью смыкаются веки, губы же, напротив, выворачиваются кпереди и нередко утолщаются (губы тапира). Мимику такого пациента еще иногда называют лицом миопата.

- Минимальные диагностические признаки болезни Эрба-Рота:
- симметричная слабость мышц плечевого или тазового пояса;
 - изменения на ЭМГ и в биоптатах мышц;
 - повышение активности креатинфосфокиназы в крови.

Также различают юношескую форму заболевания, для которой нехарактерно поражение мышц лица.

ПМД Ландузи-Дежерина — это наследственное нервно-мышечное заболевание, при котором отмечаются дегенеративно-дистрофические изменения мышц лица, плеч и лопаток. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и встречается с частотой 0,9–2 % на 100 000 населения. Установлена генетическая гетерогенность плече-лопаточной-лицевой миодистрофии: в 90–95 % семей обнаруживается сцепленная с локусом 4q35 (IA тип болезни), а в остальных 5–10 % — с локусом 10q26 (IB тип). Первичные биохимические дефекты в настоящее время неизвестны. Доказан аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание развивается вследствие делеции на длинном плече хромосомы 4 (4q35), реже его развитие связано с локусом 10q26. Делеция локализуется в области, непосредственно прилегающей к теломере, и не захватывает смысловых последовательностей гена

Предполагается, что мутация в этой области приводит к изменению структуры хроматина, а это, в свою очередь, изменяет активность близлежащих генов (так называемый эффект положения), в частности генов, кодирующих транскрипционные факторы миогенеза.

В результате нарушенного обмена, на месте мышечной ткани происходит разрастание жировой и соединительной, миофибриллы не могут сокращаться, что влечет ограниченность движений. Конечная стадия, мышечная атрофия, ведет к полной обездвиженности.

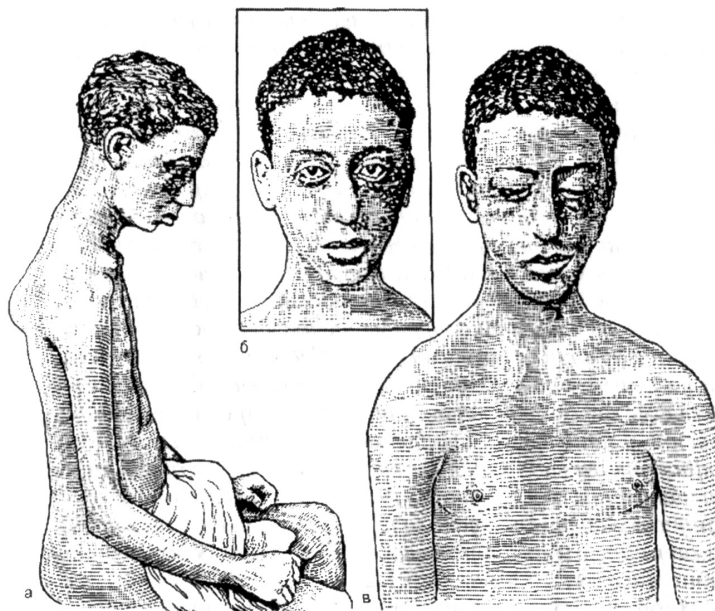
В обычных условиях болезнь может не проявляться, пока ее не спровоцируют неблагоприятные факторы — инфекции, интоксикации, травмы, физические нагрузки

Минимальные диагностические признаки — атрофия мышц лица и плечевого пояса

Начало заболевания с 7–15 лет, характеризуется выраженной слабостью мимических мышц (за исключением редкой формы без мимической слабости). В классическом варианте первые признаки заболевания появляются в основном в возрасте 10–20 лет. Атрофии и

мышечная слабость локализуются в области мимической мускулатуры, лопаток и плеч. Сначала атрофии наблюдаются в плечевом поясе, с последующим распространением на лицо. Обычно начальными проявлениями становятся затруднение подъема рук над головой, выступающие «крыловидные» лопатки и сколиоз. При прогрессировании процесса грубо страдают круговые мышцы рта и глаз — не удается крепко зажмурить глаза и сжать губы.

Вследствие атрофии лицо становится гипомимичным. Как правило, больные сами отмечают изменение своей мимики, их речь становится неразборчивой. Следует отметить и характерные симптомы в виде поперечной улыбки («улыбка Джоконды»), вывороченных губ («губы тапира»), «полированного» лба. Атрофии двуглавой и трехглавой мышц плеча, большой грудной, передней зубчатой, трапециевидной мышц могут обуславливать возникновение симптомов свободных надплечий, «крыловидных» лопаток, появление широкого межлопаточного промежутка, уплощения грудной клетки и сколиоза. В ряде случаев атрофии распространяются на мышцы ног.



ПМД Ландузи-Дежерина:

а — «губы тапира»; б — выраженный лагофthalm; в — «поперечная улыбка»
(рисунок из учебника Петрухина А. С. Детская неврология, 2012 г.)

Клинические особенности:

- асимметричность атрофии, что является характерной клинической особенностью данной патологии;
- асимметрия в пределах одной группы мышц;
- псевдогипертрофии переменны по степени выраженности и локализации;
- костно-суставные деформации;
- течение заболевания медленно прогрессирующее;
- миодистрофический процесс распространяется по нисходящему типу: мышцы лица — плечевого пояса — спины и нередко тазового пояса — бедер — дистальных отделов конечностей.

ПМД Эмери-Дрейфуса характеризуется наличием контрактур (чаще в локтевых, коленных суставах, задних мышцах шеи, из-за которых голова оказывается слегка запрокинутой), плечелопаточно-перонеальным распределением мышечной слабости и атрофий с сохранностью лицевой мускулатуры. Часто отмечают нарушения ритма сердца и кардиомиопатию. Заболевание нередко дебютирует с контрактур.

Основной симптом офтальмофарингеальной формы — хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, затем присоединяется умеренный бульбарный синдром. В дальнейшем развивается проксимальная мышечная слабость в руках и ногах.

Дистальные миопатии характеризуются преобладанием слабости дистальных мышц. При миопатии Веландера в наибольшей степени поражаются разгибатели кистей, при миопатии Миоши — икроножные мышцы: больные плохо стоят на носках, часто спотыкаются. При миопатии Говерса, тиббиальной миопатии главный симптом — ступня из-за слабости перонеальной группы мышц, при этом миопатия Говерса склонна к дальнейшей генерализации: через 5–10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи, часто отмечают «свисание» I пальца на ногах и V — на руках. При тиббиальной миопатии, распространенной в Финляндии, чаще всего наблюдают изолированное поражение передних большеберцовых мышц, иногда развивается кардиомиопатия.

Мышечная дистрофия дистальная наследственная с поздним началом (Веландер)

Аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся появлением слабости дистальных мышц у взрослых, преимуществен-

но поражающей дистальные длинные разгибатели рук, с медленным прогрессированием, охватывающим все мелкие мышцы рук и голени.

Дистальная миопатия Веландера (WDM) вызвана гетерозиготной мутацией в гене TIA1 на хромосоме 2p13. У некоторых пациентов может быть гомозиготная мутация, которая связана с более тяжелым фенотипом.

У 90 % больных первые признаки заболевания появляются в кистях, в остальных случаях первыми поражаются мышцы стоп. Заболевание манифестирует с нарушения разгибания указательного и большого пальца. По мере прогрессирования заболевания нарушается разгибание других пальцев кистей, ухудшение их мелкой моторики, возникает гипотрофия межкостных мышц, а также тенара и гипотенара.

Поражение мышц дистальных отделов ног возникает спустя несколько лет после начала заболевания и характеризуется преимущественным поражением передней большеберцовой мышцы, что проявляется возникновением степпажа, с последующим формированием разгибательных контрактур в голеностопных суставах. Лишь у небольшого числа больных в поздних стадиях заболевания в процесс вовлекаются проксимальные группы мышц.

Первым симптомом является неуклюжесть в выполнении мелких движений указательным и большим пальцами. Эта слабость впоследствии распространяется на все пальцы и затрудняет их разгибание. Атрофия мышц кисти проявляется через несколько лет. В нижней части ноги развивается слабость передней большеберцовой мышцы и постепенно походка становится спотыкающейся, так как больной не в состоянии соответствующим образом поднять переднюю часть стопы. Фасцикуляции, миотония и сенсорные изменения не наблюдаются. Расстройство очень медленно прогрессирует и не влияет на продолжительность жизни.

Средний возраст начала заболевания составляет 47 лет (от 20 до 77 лет).

В зависимости от возраста дебюта заболевания делится на типы:

1 тип — дебют заболевания в 40–60 лет;

2 тип — дебют заболевания в 20–40 лет.

При электромиографическом исследовании выявляется первично-мышечный характер поражения. Характерные биохимические маркеры отсутствуют. В ряде случаев выявляется незначительное

повышение уровня креатинфосфокиназы. Характерным морфологическим дефектом являются обранные вакуоли и аутофагоцитарные клетки, которые обнаруживаются как в атрофированных, так и в неизмененных мышечных волокнах.

Диагностика

Анамнез

Сбор наследственного анамнеза может помочь установить тип наследования, однако это удается не всегда, так как достаточно часто наблюдают спорадические случаи, а при ряде ПМД возможно бессимптомное течение или стертая клиническая картина.

Для диагностики миопатий важное значение имеют возраст начала заболевания и тип распределения мышечной слабости.

- Указания на слабость с рождения или с 1-го года жизни характерны для структурных миопатий и врожденных мышечных дистрофий.

- При ПМД Дюшенна слабость мышц и изменения походки появляются в 3–6 лет. К 9–15 годам мышечная слабость распространяется практически на все группы мышц, что приводит к утрате способности к самостоятельному передвижению.

- При ПМД Беккера первые симптомы появляются в 7–20 лет, заболевание прогрессирует относительно медленно, способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет.

- ПМД Эрба может начинаться как в раннем детском (2 года), так и во взрослом (вплоть до 45 лет) возрасте. Дисферлинопатия (2В) обычно начинается в 12–39 лет (в среднем в 19 лет), саркогликанопатия — до 10 лет.

- ПМД Ландузи-Дежерина чаще всего дебютирует в детском и юношеском возрасте с мимической слабости и птоза, хотя иногда наблюдают и позднее начало (вплоть до 50 лет), причем в последнем случае заболевание прогрессирует относительно медленно.

- Офтальмофарингеальная ПМД начинается в возрасте 40–60 лет с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, птоза, слабости лицевых мышц.

- Для миопатии Веландера характерно позднее начало (в 40–60 лет) со слабости мышц, разгибающих кисти, в последующем присоединяется слабость разгибателей стоп, появляется ступаж. Миопатия

тия Миоши начинается с симметричной слабости икроножных мышц в возрасте 20–50 лет, в последующем может присоединяться слабость рук и проксимальных отделов ног. Дистальная миопатия Говерса начинается в 1,5–26 лет со степпажа и выпадения ахилловых сухожильных рефлексов, через 5–10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи. Тибиальная миопатия проявляется в 40–60 лет.

Физикальное обследование

При ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-поясных формах наиболее выраженную слабость отмечают в пояснично-подвздошных мышцах, мышцах бедер, дельтовидных, дву- и трехглавых мышцах плеча. Менее выражена слабость в дистальных мышцах конечностей. Лицевые мышцы остаются сохранными.

Наряду с мышечной слабостью постепенно развиваются гипотрофии пораженных мышц, вплоть до атрофии на поздних стадиях. При этом соседние мышцы могут быть полностью клинически интактны (например, при ПМД Ландузи-Дежерина дельтовидные мышцы длительное время сохраняются клинически интактными при выраженных атрофиях дву- и трехглавой мышц плеча). Впрочем, при игольчатой ЭЭГ выраженные изменения обнаруживают и в клинически интактных мышцах. Асимметричное распределение атрофий или атрофия части мышцы наиболее характерны также для ПМД Ландузи-Дежерина.

Птоз, мимическая слабость без офтальмопареза, лагофтальм характерны для ПМД Ландузи-Дежерина, ПМД Эмери-Дрейфуса.

Псевдогипертрофии мышц голеней типичны для ПМД Дюшенна, Беккера, в меньшей степени — для ПМД Эрба. Мышцы при пальпации плотные, несмотря на увеличение объема, их сила снижена.

Ранние контрактуры коленных, локтевых суставов и мышц, разгибающих шею, характерны для ПМД Эмери-Дрейфуса. Контрактуры ахилловых сухожилий отмечают при ПМД Дюшенна, Беккера, на поздних стадиях развиваются и контрактуры коленных суставов.

Сухожильные рефлексы часто отсутствуют, причем при формах с проксимальной мышечной слабостью в первую очередь выпадают коленные рефлексы, при дистальных формах, начинающихся с мышц ног, — ахилловы, а при форме Веландера — карпорадиальные.

Признаков поражения ЦНС не выявляют. Чувствительность и координация движений не нарушаются.

Лабораторные исследования

КФК — фермент, содержащийся в основном в скелетных и сердечной мышцах. При нарушении целостности мышечной мембраны он попадает в кровоток, поэтому повышение активности КФК в крови является маркером некроза мышечной ткани. Выделяют две фракции КФК — сердечную (МВ-КФК) и мышечную (ММ-КФК). Активность МВ-фракции в крови повышается при инфаркте миокарда, а ММ-КФК — при некрозе мышечных волокон.

Уровень КФК коррелирует со степенью активности процесса. На поздних стадиях заболевания активность КФК в крови снижается. При миопатиях с незначительной спонтанной активностью (структурные, митохондриальные, эндокринные миопатии) КФК, как правило, остается в пределах нормы.

При ПМД Дюшенна активность КФК в крови повышается в 20–100 раз (15 000–20 000 ЕД/л), при ПМД Беккера — в 5–20 раз (5000–7000 ЕД/л), при аутосомно-рецессивных формах конечностно-поясных ПМД 2А, 2В — в 5–80 раз, при саркогликанопатиях — в 15 раз и более. При большинстве аутосомнодоминантных форм конечностно-поясных ПМД КФК в норме или слегка повышен (до 1000 ЕД/л).

При ПМД Ландузи-Дежерина, Эмери-Дрейфуса активность КФК у большинства больных повышается умеренно (менее чем в 5–10 раз) или находится в пределах нормы. При большинстве дистальных миопатий уровень КФК остается нормальным (хотя при миопатии возможно его увеличение в 10–50 раз).

Необходимо помнить, что повышение активности КФК в крови наблюдают при инфаркте миокарда, инсульте, шоке, сепсисе, травмах. Небольшое повышение КФК возможно при активно текущих неврогенных процессах, а также у здоровых людей после физической нагрузки.

Инструментальные исследования

Игольчатая ЭМГ — основной метод оценки состояния мышц при ПМД. Она позволяет выявить первично-мышечный тип изменений и спонтанную активность, коррелирующую со степенью прогрессирования мышечной дистрофии. Средняя длительность, средняя амплитуда ПДЕ снижены более чем на 12 % нормы, степень снижения косвенно отражает выраженность изменений в мышцах. Иногда регистрируют миопатический паттерн: мелкие потенциалы накладываются друг на друга. Спонтанная активность в виде потенциалов фи-

брилляций и положительных острых волн косвенно позволяет судить о степени активности процесса. При медленно текущих ПМД выявляют единичные потенциалы фибрилляций и положительные острые волны (0-3), при умеренно прогрессирующих ПМД их количество достигает 5–15. При быстро текущих ПМД (форма Дюшенна) в мышцах выявляют бурную спонтанную активность (количество потенциалов фибрилляций и положительных острых волн не поддается подсчету). По выраженности спонтанной активности можно судить и об эффективности поддерживающей терапии и реабилитационных мер (например, при ПМД Дюшенна на фоне терапии глюкокортикоидами отмечают отчетливое снижение спонтанной активности).

Мышечная биопсия выявляет атрофию и некрозы мышечных волокон, замещение их соединительной тканью, вариабельность диаметра мышечных волокон. При выявленном генетическом дефекте или при четкой клинической и ЭМГ-картине проведение биопсии не обязательно.

Развитие слабости дыхательных мышц при многих формах ПМД приводит к развитию дыхательной недостаточности, поэтому при ПМД Дюшенна, Беккера, конечностно-поясных формах проводят исследование функции внешнего дыхания, которое позволяет оценить степень снижения ЖЕЛ.

При ПМД Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса необходимо проведение ЭКГ (для выявления нарушений ритма сердца) и эхокардиографии (для выявления кардиомиопатии).

ДНК-диагностика

Для подтверждения диагноза важнейшее значение имеет ДНК-диагностика. В настоящее время разработаны молекулярно-генетические методы выявления большинства наиболее распространенных ПМД.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в два этапа: на первом этапе подтверждают первично-мышечный характер патологии, на втором — уточняют тип миопатии.

Первый этап сводится к выявлению миопатического симптомокомплекса и исключению спинальной/невральной мышечной атрофии с помощью ЭМГ. Существенное повышение активности КФК в

крови (10 000–20 000 ЕД/л), миопатический паттерн изменения ПДЕ и бурная спонтанная активность при игольчатой ЭМГ у мальчика, заболевшего в 3–5 лет, характерны для ПМД Дюшенна. Аналогичная картина возможна при конечностно-поясной форме ПМД, поэтому различить эти два заболевания у мальчиков клинически практически невозможно. Не менее половины случаев являются спорадическими, поэтому сбор семейного анамнеза также не всегда эффективен. Уточнить диагноз в данном случае позволяет только генетический анализ. Иногда бывает очень сложно различить ПМД Дюшенна и ПМД Беккера, в таких случаях диагноз уточняют при длительном наблюдении.

Значительное повышение активности КФК и выраженная спонтанная активность в сочетании с проксимальной мышечной слабостью характерны для полимиозита и дерматомиозита. В детском возрасте полимиозит практически никогда не развивается, в отличие от дерматомиозита. Выявление кожных проявлений облегчает дифференциальную диагностику, однако в ряде случаев они появляются существенно позже мышечного синдрома. Как правило, дерматомиозит имеет более отчетливое начало и более быстрое нарастание мышечной слабости и атрофий, чем ПМД, в затруднительных случаях могут помочь биопсия мышц, генетический анализ. Кроме того, дерматомиозит обычно сопровождается общими симптомами воспалительного процесса (лихорадкой, повышением СОЭ); типично повышение титра анти-Jo антител. Показано также назначение глюкокортикоидов, которые при дерматомиозите через 1,5–2 мес приводят к очевидному клиническому улучшению (впрочем, и при ПМД глюкокортикоиды иногда вызывают легкое клиническое улучшение и снижение спонтанной активности по данным ЭМГ).

ПМД Ландузи-Дежерина, как правило, характеризуется четко очерченной клинической картиной, что позволяет диагностировать ее уже при осмотре. В редких случаях при полимиозите отмечают лице-плечелопаточное распределение мышечной слабости, однако при этом наблюдают более быстрое течение (нарастание слабости в течение нескольких месяцев), появление анти-Jo антител и общие симптомы (лихорадку, повышение СОЭ).

Иногда дистрофическая миотония может напоминать ПМД, но выявление миотонических феноменов (при клиническом обследовании) и миотонических разрядов (при исследовании спонтанной активности методом ЭМГ) позволяет исключить этот диагноз.

Нередки диагностические ошибки при дистальных миопатиях. Дистальный тип распределения мышечной слабости традиционно связывают с невропатиями, поэтому в случае дистальной миопатии чаще всего ставят диагноз именно полиневропатии. При стимуляционной ЭМГ выявляют снижение амплитуды М-ответа при нормальной СРВ, что ошибочно расценивают как «аксональный тип» полиневропатии, хотя в данном случае снижение амплитуды М-ответа связано с первичной атрофией мышцы. Для постановки правильного диагноза важное значение имеет игольчатая ЭМГ, которая при дистальной миопатии позволяет выявить уменьшение длительности и амплитуды ПДЕ, в отличие от их увеличения, типичного для нервного уровня поражения.

При выявлении первично-мышечного типа изменений у больного с дистальной слабостью необходимо исключить миозит с включениями, для которого характерны поражение четырехглавой мышцы бедра, слабость в дистальных мышцах рук и позднее начало. Для дифференциальной диагностики важное значение имеют данные биопсии (впрочем, необходимо помнить, что при дистальных миопатиях также иногда выявляют тельца включения).

Лечение

В настоящий момент радикального лечения ПМД не существует. Цель лечения — поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур, деформаций суставов.

Немедикаментозное лечение

Чрезмерная физическая нагрузка, как и недостаточная, приводит к нарастанию мышечной слабости. Ежедневная лечебная физкультура (ЛФК) позволяет поддерживать мышечный тонус и препятствует развитию контрактур. Комплекс ЛФК обязательно должен включать активные и пассивные упражнения, упражнения на растяжку/предупреждение контрактур и дыхательную гимнастику. Активный массаж с разминанием мышц может усиливать мышечную слабость и утомляемость, поэтому рекомендуют щадящий массаж. Физиотерапевтическое лечение больные переносят по-разному: некоторые не ощущают улучшений или даже жалуются на усиление мышечной слабости.

Медикаментозное лечение

При ПМД Дюшенна и Беккера в ряде случаев применяют преднизон в относительно высоких дозах [0,75 мг/(кг·сут)] и дефлазакорт, лечение часто приходится прекращать в связи с осложнениями (стероидный сахарный диабет, остеопороз, катаракта и др.). Тем не менее применение преднизона на ранних стадиях заболевания может продлить способность к самостоятельному передвижению. На настоящий момент разработана генозаместительная терапия — препарат Этеплирсен (Эксондис 51) — использует при мутациях в которых имеется пропуск экзона 51, применение препарата возможно лишь у 13 % пациентов с миодистрофией Дюшенна.

Проводится комплексная метаболическая терапия:

- комплекс витаминов А, группы В, С, D, Е.
- АТФ — для нормализации энергообмена клеток и активизации ферментов мембран, а также для повышения антиоксидантной защиты.
- Галантамин — применяется при прогрессирующей мышечной дистрофии, миопатиях, таблетки принимаются внутрь по 4–12 мг в сутки — в 2–3 приема
- Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота — нормализует обмен веществ: участвует в регулировании липидного и углеводного обмена (таблетки Тиогама, Тиолипон, по 600 мг один раз в сутки);
- Рибоксин — предшественник АТФ, стимулирует метаболизм, оказывает анаболическое, антиаритмическое и антигипоксическое действие (таблетки Рибоксин принимают внутрь по 1,2–2,4 г в сутки);
- Актовегин — применяется для улучшения периферического артериального или венозного кровообращения, а также для лучшего заживления пролежней (назначается по 1-2 таблетки трижды в день).

Хирургическое лечение

В некоторых случаях возможно хирургическое лечение контрактур, однако при этом необходимо помнить о возможности увеличения мышечной слабости за время восстановительного лечения (вплоть до потери способности к ходьбе). В ряде случаев необходима имплантация кардиостимулятора.

Прогноз

Наименее благоприятен прогноз при ПМД Дюшенна: уже к 9–15 годам больные теряют способность к самостоятельному пере-

движению, летальный исход наступает от сердечно-легочной недостаточности в среднем в 16–25 лет. При ПМД Беккера прогноз не столь неблагоприятный: способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет, а летальный исход в среднем наступает в 42 года (от 23 до 63 лет). При ПМД Ландузи-Дежерина прогноз для жизни благоприятный, хотя некоторые больные на поздних стадиях теряют способность к самостоятельному передвижению. При ПМД Эмери-Дрейфуса прогноз для жизни обычно благоприятный, однако при этой форме возможна внезапная сердечная смерть (вследствие аритмий или кардиомиопатии). При конечностнопоясных ПМД прогноз зависит от формы миопатии: при кальпаинопатии и дисферлинопатии через 10–30 лет от начала заболевания теряется способность к самостоятельному передвижению; для саркогликанопатии типично более быстрое прогрессирование — в среднем через 10 лет от начала заболевания больные нуждаются в инвалидном кресле, летальный исход наступает в 20–30 лет.

Таблица 2

Дифференциально-диагностические критерии различных форм прогрессирующей мышечной дистрофии [1, 2]

Формы	Дюшенна	Беккера—Кинера	Мэбри	Эрба	Дрейфуса—Хогана	Роттауфа—Мортье—Бейера	Ландузи—Дежерина
Распространённость	3.3:100000	1:30000	не известна	1.5:100000	не известна	не известна	0.9:100000
Манифестация	с 2–5 лет	с 10–15 лет	с 11–13 лет	с 11–20 лет	с 4–5 лет	с 5–10 лет	с 20 лет
Тип наследования	Хр21.2	Хр21	сцепленный с X-хромосомой	15q15.1 — q21.1 (AP)	нет данных	сцепленный с X-хромосомой	АД
Топика атрофии мышц	атрофия мышц тазового и плечевого пояса	проксимальные атрофии и парезы	атрофия в мышцах бедер и таза	конечностнопоясная атрофия	атрофия тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей	атрофия мышц плечевого пояса и дистальных отделов ног	круговые мышцы глаза и рта, большая грудная, передняя зубчатая и нижние отделы трапециевидной, широкой мышцы спины, двуглавой, трехглавой мышцы плеча
Псевдогипертрофия мышц	икроножных, ягодичных, дельтовидных, мышц живота и языка	икроножных мышц	икроножных мышц	икроножных мышц	нет	нет	нет
«Крыло-видные» лопатки	да	нет	нет	да	нет данных	нет данных	да
Костная патология	деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, диффузный остеопороз	нет	нет	да	нет данных	нет данных	уплощение грудной клетки в переднезаднем направлении с ротацией внутрь плечевых суставов
Кардиомиопатия	характерны	не характерны	характерны	редко	характерны	нет данных	редко
Ментальная функция	снижена	норма	норма	норма	норма	норма	норма

5. НЕПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ ИЛИ МИОПАТИИ

Классификация

- болезнь центрального стержня;
- нитчатая (нималиновая) миопатия;
- миотубулярная миопатия;
- другие формы.

Болезнь центрального стержня — передается по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. АД- и АР-гены RYR1 картированы в хромосомном районе 19q13.1.

Патогенез

Снижение в мышце активности кальций-зависимой АТФазы приводит к нарушению работы кальциевого насоса, и затем увеличивается аккумуляция ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуле.

Клиника

Первые симптомы обычно выявляются при рождении, в неонатальном периоде в виде диффузной мышечной гипотонии и слабости, чаще выраженной в проксимальных группах мышц нижних конечностей

Дети отстают в моторном развитии, развивается мышечная слабость при отсутствии инвалидизации.

Характерные признаки

А. Миопатический симптомокомплекс: мышечная слабость, мышечная гипотония, мышечные гипотрофии, гипорефлексия. Костно-суставные деформации: кифосколиоз, дислокация бедер, сгибательные контрактуры пальцев.

В. Задержка моторного развития.

С. Непрогрессирующий или медленнопрогрессирующий характер течения.

Д. Наличие центральных стержней в биоптате скелетных мышц.

Е. Первично-мышечный характер изменений при проведении ЭНМГ (снижение амплитуды и длительности мышечного потенциала).

Болезнь может развиваться в возрасте от 4 до 59 лет, из-за диффузной гипотонии мышц, дети поздно начинают ходить (в 2–4 года). Наиболее часто вовлекаются мышцы тазового пояса с распространением слабости на проксимальные и дистальные отделы ног и плечевой пояс. У некоторых больных могут поражаться мышцы лица (плюс птоз) и сгибатели шеи.

Миофибриллы в центре мышечного волокна при электронной микроскопии окрашиваются иначе и не имеют ферментативной активности. Эти особенности связаны с изменением Z-полос.

Лечение

Проводится симптоматическое лечение по четырем основным направлениям: лечение нарушений дыхания, преодоление трудностей вскармливания детей, ортопедическая коррекция контрактур и деформаций позвоночника, лечебная физкультура.

Методы медикаментозной терапии пока не входят в международные стандарты лечения.

6. СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ

Классификация

Тип I — Симптомы начинаются в возрасте до 6 месяцев

Этот тип также известен как спинальная мышечная атрофия с инфантильным началом, или болезнь **Верднига-Гоффмана**.

Тип II — Симптомы начинают развиваться в возрасте 6–18 месяцев.

Этот тип также известен как хроническая спинальная мышечная атрофия или промежуточная спинальная мышечная атрофия.

Тип III — Симптомы начинают развиваться в возрасте от 18 месяцев, как правило, в конце детского или уже в подростковом возрасте.

Этот тип также известен как синдром **Кугельберга-Веландер**.

Тип IV — Эта категория предназначена для тех атрофий, симптомы которых начинают проявляться только в начале взрослой жизни.

Спинальные мышечные атрофии детского возраста наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Ген спинальной мышечной атрофии картирован на хромосоме 5q11.2-13.3.

Вероятно для всех форм спинальных мышечных атрофий детского возраста характерно существование различных типов мутаций одного и того же гена

Патоморфология спинальных амиотрофий

Грубое поражение клеток передних рогов, передних корешков и периферических нервов спинного мозга: уменьшение количества клеток, их дегенеративные изменения в шейном и поясничном отделах.

Болезнь Верднига-Гоффмана (или СМА 1 типа, острая инфантильная) генетически обусловленное заболевание, протекающих с поражением/потерей двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Основной причиной СМА Верднига-Гоффмана является мутация гена SMN (survival motor neuron). Он располагается на 5 хромосоме, представлен двумя копиями:

SMNt — теломерная копия, функционально активная;

SMNc — центромерная копия гена, частично активная.

Продуктом этого гена является белок SMN, участвующий в образовании и регенерации РНК. Нехватка этого белка вызывает патологии двигательного нейрона.

В 95 % случаев СМА 1 наблюдается делеция (выпадение) SMNt, что вызывает дефицит белка SMN. Копия SMNc лишь частично компенсирует отсутствие SMNt.

Количество копий SMNc составляет от 1 до 5 и определяет тяжесть заболевания. Чем больше число центромерных копий, тем полнее воспроизводится белок и менее выражена патология нейрона.

При подавлении синтеза белка SMN происходят следующие изменения:

- «неправильное» управление аксонами приводит к их чрезмерному ветвлению;
- снижению скорости роста аксонов;
- снижению размеров аксонов;
- аномальной кластеризации кальциевых каналов в конусе роста;
- формированию аномальных пресимпатических терминалей аксонов двигательных нейронов.

При этом в спинном мозге происходит прогрессирующий апоптоз мотонейронов в передних рогах спинного мозга, что в первую очередь проявляется денервационными атрофиями проксимальных мышц конечностей.

Морфологические исследования выявляют «пучковую атрофию» в скелетных мышцах с характерным чередованием пораженных волокон и здоровых.

Формы дебюта:

- 1) врожденная;
- 2) ранняя детская;
- 3) поздняя.

Клиническая характеристика

- Позднее, вялое шевеление плода во время беременности/
- Врожденная генерализованная мышечная гипотония, раннее развитие атрофий и фибриллярных, фасцикулярных подергиваний в мышцах спины, туловища и проксимальных отделах конечностей.
 - Характерен симптомокомплекс «вялого ребенка» с выраженной генерализованной мышечной гипотонией, слабостью и атрофиями мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, мышечные фибриллярные, фасцикулярные подергивания.
 - Задержка моторного развития.
 - Грудная клетка часто уплощена из-за слабости межреберных мышц.
 - Могут выявляться ранние признаки бульбарных расстройств.
 - На первом году жизни у таких больных отмечается задержка моторного развития.
 - Нарушение дыхательной функции: дыхательная недостаточность как результат нарушения откашливания и глотания, гиповентиляции во время ночного сна, недоразвития/деформации грудной клетки, частных инфекционных заболеваний вследствие нарушения эвакуации секреторного отделяемого из дыхательных путей.
 - Нередко отмечают частичный паралич диафрагмы — синдром Кофферата (затрудненное дыхание, одышка, цианоз, на стороне паралича выбухание грудной клетки).
 - Дисфункция ЖКТ: нарушения глотания, нарушения моторики ЖКТ, которые включают запоры, задержку эвакуации содержимого желудка, потенциально опасный для жизни гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭФР).
 - Болевой синдром: как последствие патологии опорно-двигательного аппарата, остеопении и переломов.
 - При проведении ЭНМГ обследования выявляется поражение передних рогов спинного мозга (периферического двигательного мотонейрона).
 - Наличие в биоптатах скелетных мышц мелких круглых волокон, гипертрофированных волокон первого типа и атрофированных волокон первого и второго типов.
 - Признаки денервации при проведении ЭНМГ.

- Быстропрогрессирующее течение с летальным исходом в первые годы жизни.
- Частой причиной смерти являются пневмонии.



Мальчик, 5 лет, с болезнью Верднига — Гоффмана
(из учебника Петрухина А.С. Детская неврология, 2012 г.)

Диагностика

Инструментальные исследования

Генетические тесты — предназначены для установления диагноза СМА, прогнозирования и выбора терапевтических подходов.

Тандемная масс-спектрометрия — уточняет уровень аминокислот и белка СМН.

БХ-анализ крови: выяснение уровня ферментов АЛТ, ЛДГ, креатинкиназы. (нормальное их содержание исключает прогрессирующую дистрофию мышц).

УЗИ и МРТ мышц: признаки мышечной атрофии и жирового замещения мышечной ткани.

Электромиография (ЭМГ): ритмичные потенциалы фасцикуляций с амплитудой до 300 мкВ и частотой 5–35 Гц (ритм частотола). Скорости проведения импульса по периферическим двигательным волокнам могут быть как нормальными, так и немного сниженными за счет вторичных денервационных изменений.

Гистологическое исследование поперечнополосатой мускулатуры.

Тактика лечения на амбулаторном этапе

Цели лечения:

- улучшение неврологических и соматических показателей пациента;
- коррекция двигательных нарушений, профилактика контрактур;
- предотвращение/лечение осложнений со стороны органов и систем организма (дыхательной, пищеварительной и т. д.);
- психологическая поддержка родителей (семейное консультирование).

Немедикаментозное лечение (режим, диета)

Общие принципы:

А. Проводится с учетом функционального статуса пациента и степени прогрессии заболевания.

Б. С обязательным обучением членов семьи пациента навыкам повседневного ухода.

Интеллект при болезни СМА остается полностью сохранным, он развивается так же, как у здоровых людей. Таким образом, несмотря на физические ограничения, дети могут жить полноценной жизнью: общаться, играть, заниматься физиотерапией, гулять.

На данный момент заболевание является неизлечимым. Специалисты разных стран работают над препаратами для лечения СМА, но пока что общедоступных лекарств, способных полностью излечить болезнь, не существует.

Тем не менее, разработан ряд препаратов, способных замедлить развитие заболевания.

К ним относятся:

- 1) Нусинерсен (Спинраза);
- 2) Рисдеплан;
- 3) Онасемноджен (Золден СМА).

В России зарегистрирован препарат Спинраза — Нусинерсен — представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (АСО), структура которого специально разработана для лечения спинальной мышечной атрофии, причиной развития которой являются мутации в

длинном плече хромосомы 5 (5q). Эти мутации приводят к утрате функции гена SMN1 (survival motor neuron1 — гена 1, отвечающего за выживание двигательных нейронов), следствием чего является дефицит белка SMN. За выработку белка SMN также отвечает ген SMN2, однако количество функционального белка, образуемого при участии SMN2, низкое.

Нусинерсен увеличивает долю транскриптов матричной РНК (мРНК) с включением экзона 7 гена SMN2, связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (intronic splice silencing site- ISS N1), расположенным в интроне 7 предшественника мРНК (гпре-мРНК) гена SMN2. Связываясь с ним, АСО вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК SMN2. После синтеза мРНК SMN2 может происходить ее трансляция в белок SMN с полной длиной цепи и сохраненной функциональной активностью.

СМА Кугельберга-Веландер — это спинальная мышечная атрофия, отличающаяся поздним развитием и наиболее доброкачественным течением. Характерны атрофии мышц тазового пояса и бедер с последующим присоединением атрофий плечевого пояса и плеч, сочетание мышечной слабости и гипотонии с фасцикулярными подергиваниями, наличие псевдогипертрофий.

Тип наследования аутосомно-рецессивный, начало в 6 лет, течение доброкачественное, еще в 30 лет сохраняют способность ходить, вялые параличи развиваются сначала в проксимальных отделах ног, затем рук, фасцикуляции в различных мышцах.

Симптомы:

1. Повышенная утомляемость при длительной ходьбе или во время бега.
2. Отмечается некоторая неустойчивость, частые падения.
3. Отмечается симметричная гипотрофия пораженных мышц.
4. Может наблюдаться умеренная «псевдогипертрофия» икроножных мышц.
5. Постепенно изменяется походка, приобретает характер «утиной».
6. Страдают над- и подостные мышцы, уменьшается объем активных движений в руках.
7. Симптом крыловидных лопаток.
8. Снижаются сухожильные рефлексы: в первую очередь коленные, затем с двуглавой и трехглавой мышц плеча.

9. Отмечаются фасцикулярные и фибриллярные подергивания в различных мышечных группах.

Диагностика

При проведении ЭНМГ обследования выявляется поражение передних рогов спинного мозга (периферического двигательного мотонейрона), спонтанная биоэлектрическая активность, «ритм частоклоа», снижение скорости и амплитуды проведения нервного импульса.

Биопсия мышц — «пучковая» атрофия, характеризующаяся группами атрофичных мышечных волокон, чередующихся с нерезко выраженными или сохранными элементами мышечной ткани. Длительно сохраняется поперечная исчерченность даже атрофированных мышечных волокон.

Лабораторные исследования (повышения КФК).

ДНК-анализ. С помощью метода полимеразной цепной реакции обнаруживается мутация гена SMN.

Лечение

На этапе регистрации в РФ находится препарат Рисдиплам — инновационный лекарственный препарат, выпускаемый в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь. Рисдиплам является модификатором сплайсинга гена SMN2, с которого синтезируется белок выживаемости двигательных моторных нейронов (SMN) у пациентов со СМА. Препарат увеличивает и поддерживает уровень белка SMN в организме.

Физиотерапия

Для улучшения микроциркуляции в мышечной ткани проводятся сеансы электростимуляции модулированным током, электрофорез, грязевые аппликации.

ЛФК

С целью замедления атрофии мышц необходимо регулярное выполнение различных физических упражнений. Предпочтение отдается занятиям, направленным на укрепление мышц нижних конечностей — приседание, бег и пр.

Ортопедия

Для коррекции и предупреждения скелетно-мышечных деформаций и суставных контрактур используются ортопедические приспособления (ортезы, корсеты и т. д.).

Медикаменты

Для улучшения обменных процессов в мотонейронах из лекарственных средств применяются метаболические препараты (коэнзим Q10, L-карнитин), витамины группы В (В1, В6, В12) в высоких дозах.

7. НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕВРОПАТИЯ ШАРКО-МАРИ-ТУТА

Это обширная группа генетически гетерогенных заболеваний периферических нервов, характеризующаяся симптомами прогрессирующей полинейропатии с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей. НМСН являются самым частым среди наследственных заболеваний периферической нервной системы. Частота всех форм НМСН варьирует от 10 до 40:100 000 в различных популяциях.

К настоящему времени картировано более 40 локусов, отвечающих за наследственные моторно-сенсорные нейропатии, идентифицировано более двадцати генов, мутации в которых приводят к развитию клинического фенотипа НМСН.

Описаны все типы наследования НМСН: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантное наследование.

Особенности:

- начало в 20 лет и позже;
- всегда поражаются ноги (стопы и голени, бедра — позже);
- руки — в позднем периоде — у 50 % больных;
- чувствительные расстройства — у 40 % больных.

В основе патогенеза болезни Шарко-Мари-Тута лежит повреждение нервов, которое приводит к вторичной мышечной атрофии. Чаще всего страдают «быстрые» двигательные нервные волокна, иннервирующие удаленные мышцы конечностей, берущие на себя большую физическую нагрузку — мышцы стопы и голени. Чуть меньше и позже повреждаются мышцы кистей и предплечий. Также поражаются и чувствительные нервы, что приводит к утрате тактильной, болевой и температурной чувствительности конечностей.

Обычно болезнь Шарко-Мари-Тута манифестирует в возрасте 10–20 лет. Сначала возникает симметричная слабость в ногах, которая приводит к характерному изменению походки по типу степпажа, или, как ее еще называют, «петушиной». Затем стопы начинают подворачиваться и деформироваться, увеличивается их свод и образуется полая стопа. По мере прогрессирования атрофии мышц ноги приобретают вид перевернутых бутылок или «ног аиста», часто сочетается с костными деформациями (стопа Фридрейха).

Постепенно присоединяется поражение рук: из-за атрофии мышц кисти она становится похожей на лапу обезьяны. Кроме того, страдает чувствительность, в первую очередь поверхностная. Иногда наблюдается цианоз пораженных конечностей и отеки на них.

Болезнь Шарко-Мари-Тута имеет медленное течение. Иногда период между манифестацией и атрофией рук длится 10 лет. Даже несмотря на развившуюся атрофию, пациенты довольно длительное время сохраняют способность к работе и самообслуживанию. При должном уходе продолжительность жизни не страдает и остается на общепопуляционном уровне.

Типы НМСТ

Все моторно-сенсорные нейропатии в настоящее время по электромиографическим (ЭНМГ) и морфологическим признакам принято разделять на три основных типа:

- демиелинизирующий тип — для него характерно разрушение миелиновой оболочки и, как следствие, снижение скорости проведения импульса (СПИ) по срединному нерву;
- аксональный тип — характерна нормальная или несколько сниженная СПИ по срединному нерву, поскольку в первую очередь страдают аксоны;
- промежуточный тип — скорость проведения импульса имеет пограничные значения.

При классическом варианте (демиелинизирующий) заболевание, в большинстве случаев, дебютирует в первом десятилетии жизни с возникновения слабости и атрофии малоберцовой группы мышц. Клинические проявления характерны для периферических полинейропатий и включают: слабость, атрофию и деформацию дистальных отделов ног и рук, сухожильную гипо- или арефлексию, расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц. Первые признаки слабости возникают в мышцах стоп, что приводит к изменению походки в виде «степпажа».

Для этой формы характерно возникновение деформации стоп по типу полых или эквиноварусных. У некоторых больных выявляются симптомы сенситивно- мозжечковой атаксии. В ряде случаев отмечено возникновение выраженных трофических и вегетативных нарушений в виде образования язв на голеньях, гипергидроза, тошноты, рвоты, диареи.

Аксональный вариант. Особенностью этого варианта заболевания является поздний возраст начала (от 37 до 61 года), выраженные сенсорные нарушения (гипо- и парестезии), нейросенсорная тугоухость отмеченная у 45 % больных и аномалия зрачкового рефлекса. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. При проведении электромиографии у ряда больных не отмечено снижения скоростей проведения импульса, которые составляли 38 м/с и выше, а сенсорный потенциал в большинстве случаев отсутствовал.

Дифференциальный диагноз строится на основании:

- данных генеалогического анализа (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования);
- особенностей клиники (атрофии дистальных отделов конечностей, расстройства чувствительности по полиневритическому типу, медленное прогрессирующее течение);
- результатов глобальной, игольчатой и стимуляционной электромиографии (снижение скоростей проведения по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов);
- в ряде случаев — биопсии нервов.

Дифференцировать заболевание следует от дистальной миопатии Говерса — Веландера, наследственной дистальной спинальной амиотрофии, миотонической дистрофии, периферических нейропатий, интоксикационных, инфекционных полиневритов и других болезней.

Лечение

Терапия прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний направлена на улучшение трофики мышц, а также проводимости импульсов по нервным волокнам.

С целью улучшения трофики мышцы назначают аденозинтрифосфорную кислоту, кокарбоксилазу, церебролизин, рибоксин. Применяют витамины Е, А, группы В и С. Показаны средства, улучшающие микроциркуляцию: никотиновая кислота, пентоксифиллин. Для улучшения проводимости назначают антихолинэстеразные препараты: ипидакрин.

Наряду с медикаментозной терапией применяют лечебную физкультуру, массаж и физиотерапию. Важна профилактика костно-суставных деформаций и контрактур конечностей.

В комплексном лечении больных используют следующие виды физиотерапии: электрофорез лекарственных средств (прозерин, хлорид кальция), диадинамические токи, миостимуляцию синусоидальными модулированными токами, электростимуляцию нервов, ультразвук, грязевые аппликации, и т.д. Показано ортопедическое лечение при контрактурах конечностей, умеренной деформации позвоночника и асимметричном укорочении конечностей.

Лечение должно быть индивидуальным, комплексным и продолжительным, состоять из последовательных курсов, включающих сочетание различных видов терапии.

8. МИОТОНΙΑ

Миотонии — группа наследственных заболеваний, проявляющихся замедленным расслаблением мышц и относящихся к каналопатиям (заболеваниям, связанным с патологией ионных каналов). Типичные признаки миотонии — миотонические феномены и миотонические разряды, выявляемые при клиническом обследовании и игольчатой ЭМГ соответственно.

Классификация

Наиболее известны следующие формы миотоний (в скобках приведены синонимы и коды МІМ).

- Дистрофическая миотония (Штейнерта-Куршмана-Баттена-Россолимо):

- = тип 1;

- = тип 2.

- Конгенитальная аутосомно-доминантная миотония (Томсена).
- Конгенитальная аутосомно-рецессивная миотония (Беккера).
- Парамиятония Эйленбурга.
- Нейромиотония (синдром Исаакса).
- Хондродистрофическая миотония (синдром Шварца-Ямпеля).

Эпидемиология

Наиболее распространена дистрофическая миотония (2,113,5 случая на 100 000), реже наблюдают миотонии Томсена и Беккера. Нейромиотония Исаакса, синдром Шварца-Ямпеля и парамиятония Эйленбурга относятся к редким заболеваниям.

Этиология и патогенез

Выделяют три типа дистрофической миотонии, наиболее частый (98 % случаев) из них — тип 1, ген которого картирован в локусе 19q13. Все три типа дистрофической миотонии имеют аутосомно-доминантный тип наследования с различной пенетрантностью.

Дистрофическая миотония типа 1 связана с увеличением количества тринуклеотидных повторов CTG (которое может достигать нескольких тысяч) в гене *DMPK*. Тяжесть заболевания зависит от количества тринуклеотидных повторов. Ген *DMPK* кодирует миотонин-протеинкиназу. Этот белок присутствует не только в скелетных, но и в сердечной мышце и ЦНС, что и обуславливает основные клинические проявления дистрофической миотонии (поражение скелетных мышц, нарушение проводимости сердца, легкое снижение интеллекта).

Врожденная миотония Томсена также наследуется по аутосомно-доминантному типу. Схожую клиническую картину имеет ее аллельная аутосомно-рецессивная форма — миотония Беккера. Врожденная миотония связана с патологией хлорных каналов, ген *CLCN1* локализован в локусе 7q35. Вследствие изменения структуры белка, кодируемого этим геном, нарушается проникновение хлора в мышечную клетку, что приводит к замедлению расслабления мышечного волокна и нестабильности мембраны.

Парамиотония Эйленбурга связана с патологией натриевых каналов, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Ген *SCN4A* картирован в локусе 17q35. Механизмы формирования парамиотонических проявлений связаны с повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон и нарушением функционирования сократительных элементов мышцы.

Большинство нейромиотоний — приобретенные заболевания, но одна из форм является наследственной. Наиболее часто наблюдают идиопатическую нейромиотонию (синдром Исаакса). Часть случаев нейромиотонии имеет паранеопластическую этиологию (в частности, нейромиотония описана при тимоме, легочной карциноме, плазмацитоме, лимфоме Ходжкина и т. д.).

Установлено, что заболевание имеет неврогенную природу, так как введение кураре купирует мышечные спазмы. Тем не менее патогенез нейромиотонии остается неясным до сих пор. Выявление повышенного титра антител к потенциал-зависимым калиевым каналам позволило считать приобретенный синдром Исаакса аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунный характер приобретенной нейромиотонии подтверждается также наблюдаемой в ряде случаев эффективностью плазмафереза.

Клиническая характеристика

Классический клинический тест на выявление миотонии — симптом «кулака»: больной не в состоянии быстро разжать крепко сжатый кулак, вместо этого он разжимает кулак медленно и с усилием, как при замедленной киносъемке. При повторных попытках миотонический феномен угасает. Исключение составляет парамиотония Эйленбурга, при которой, наоборот, скованность усиливается при повторных движениях.

Трудности для больного могут возникать при разжимании сжатых челюстей, попытке быстро встать со стула, быстро открыть зажмуренные глаза. Перед подъемом по лестнице больной «замирает» (время на расслабление мышц), подъем на первую ступеньку для него представляет большую трудность, чем дальнейший подъем. При перкуссии мышцы возникает «мышечный валик», исчезающий через несколько секунд. Наиболее характерный для миотонии феномен выявляют при игольчатой ЭМГ. При введении и перемещении игольчатого электрода возникают миотонические разряды с характерным звуком «пикирующего бомбардировщика».

Миотонические феномены фактически патогномоничны, в связи с этим диагностика миотонии не представляет особой сложности. Вместе с тем нередко больные не могут адекватно описать свое состояние и жалуются на трудности при подъеме по лестнице, вставании со стула, которые интерпретируют как проксимальную мышечную слабость, что и приводит к ошибочной диагностике миопатии, миастении, полимиозита и др.

Отличительная клиническая особенность врожденной миотонии — гипертрофия отдельных мышечных групп, создающая впечатление об атлетическом телосложении больного. Как правило, при миотонии Томсена миотонические феномены выражены более ярко, чем при дистрофической. Мышечная сила у большинства больных остается сохранной, но может быть и снижена, особенно в дистальных мышцах рук.

Дистрофическая миотония характеризуется сочетанием миотонических феноменов, мышечной слабости и атрофий. В клинической картине дистрофической миотонии типа 1 сочетаются миотонические феномены (симптом «кулака»; симптом «валика» при перкуссии мышц, языка; миотоническая задержка при открывании глаз

и рта) и миопатические черты (преимущественно дистальная мышечная слабость с постепенно прогрессирующими мышечными атрофиями и частым развитием стеспажа). Лицо многих больных приобретает характерное выражение, получившее название *facies myotonica* (гипомимия, «скорбное» выражение, частичный птоз, атрофии височных и жевательных мышц, лобно-височное облысение). Миотонические феномены выражены слабее, чем при врожденной миотонии. Дистрофическая миотония типа 2 характеризуется сочетанием проксимальной мышечной слабости и слабости дистальных мышц рук при относительной сохранности мышц лица и дистальных отделов ног. Кардиомиопатия обычно отсутствует.

Дистрофическая миотония — мультисистемное заболевание. Кроме нервно-мышечных симптомов, у большинства больных наблюдают сердечную патологию (аритмии, гипертрофию левого желудочка и др.), церебральные симптомы (когнитивные нарушения или невысокий уровень интеллекта, гиперсомнию), эндокринные расстройства (у мужчин часто наблюдают гипогонадизм, импотенцию, у женщин — нарушения менструального цикла). Катаракту выявляют у 90 % больных, она может быть единственным клиническим признаком заболевания. Для дистрофической миотонии характерен феномен антиципации (т. е. усиление симптоматики в последующих поколениях, поэтому изолированную катаракту часто обнаруживают при обследовании родителей пациента).

Парамиотония Эйленбурга отличается возникновением миотонических реакций, мышечного спазма и пареза на холоде (холодовая миотония). Приступ холодовой миотонии может длиться несколько минут или часов, затем проходит, и в межприступный период никаких симптомов не отмечают. При других миотониях также возможно усиление миотонических феноменов на холоде, но и в тепле они полностью не исчезают. Еще одним важным отличием этого заболевания от миотонии Томсена является парадоксальная реакция на повторные физические упражнения: при миотонии Томсена миотонические феномены при повторении движения уменьшаются, а при пара-миотонии, наоборот, усиливаются.

Нейромиотонии — группа заболеваний, связанных с нарушением возбудимости периферических нервов, проявляющимся мышечной скованностью, спазмами (крампи) и постоянной мышечной активностью на ЭМГ. Мышечные спазмы при нейромиотонии, как

правило, безболезненны и сопровождаются ЭМГ-признаками, характерными для произвольного напряжения мышцы, но, в отличие от последнего, больные не могут расслабить напряженную мышцу. Характерно сочетание генерализованных миокимий и миотонической задержки движений (симптом «кулака» и др.), в то же время перкуторные миотонические феномены отсутствуют.

Диагностика

Анамнез

Дистрофическая миотония типа I чаще дебютирует в юношеском либо взрослом возрасте (хотя возможны и конгенитальные формы), тяжесть состояния и степень прогрессирования зависят от генетического дефекта (коррелируют с количеством тринуклеотидных повторов). При тщательном сборе семейного анамнеза часто удается выявить отдельные симптомы в старших поколениях (изолированная катаракта, птоз или легкая слабость мимических мышц). Миотония Томсена может дебютировать как в детском, так и во взрослом возрасте, течение заболевания медленное. Миотония Беккера начинается в 4-12 лет и имеет более тяжелое течение, чем миотония Томсена.

Физикальное обследование

Основной диагностический признак миотонии — миотонический феномен. Атлетическое или нормальное телосложение, отсутствие мышечной слабости характерны для врожденных миотоний (Томсена и Беккера), нейромиотонии. При дистрофической миотонии выявляют снижение силы и атрофии



Миотония Томсена у ребенка.
«Геркулесовы мускулы»
(из учебника Петрухина А. С.
Детская неврология, 2012 г.)

мышц, чаще умеренные и симметричные. При дистрофической миотонии типа 1 мышечная слабость имеет дистальное распределение, при дистрофической миотонии типа 2 — проксимальное. Сухожильные рефлексы при дистрофической миотонии могут отсутствовать, при врожденной миотонии наблюдают миотонический феномен — замедленное возвращение голени в исходное положение после вызывания коленного рефлекса.

Лабораторные исследования

При дистрофической миотонии может быть незначительно повышена активность КФК в крови. При нейромиотонии выявляют антитела к потенциал-зависимым калиевым каналам (в 50 % случаев). Титр антител снижается на фоне лечения.

Инструментальные исследования

Игольчатая ЭМГ — основной инструментальный метод диагностики миотоний. Миотонические разряды — патогномоничный признак миотонии. При врожденной миотонии параметры ДЕ остаются в пределах нормы, при дистрофической миотонии выявляют сочетание миопатических и невропатических черт; спонтанная активность, помимо миотонических разрядов, представлена потенциалами фибрилляций, положительными острыми волнами.

У больных с парамиотонией в покое вне охлаждения регистрируют нормальные ПДЕ и редкие миотонические разряды. После произвольного сокращения мышцы возникает ее напряжение или мышечная судорога, вслед за которой возникает парез. В период напряжения наблюдают миотонические разряды, в период пареза — отсутствие как спонтанной, так и произвольной активности, а также отсутствие (или резкое снижение) вызванных электрического и механического ответов мышцы. Для диагностики парамиотонии проводят холодовую пробу: при незначительном охлаждении конечности появляются миотонические разряды, при дальнейшем охлаждении исчезают как миотонические феномены, так и ПДЕ (наступает «биоэлектрическое молчание»).

При нейромиотонии исследование игольчатыми электродами в покое выявляет постоянную активность ДЕ. Регистрируются также дуплеты, триплеты ПДЕ, миокимические разряды, разряды высокой частоты. На фоне терапии карбамазепином активность ДЕ снижается. С помощью иммуносупрессивной терапии иногда удается до-

стичь ремиссии, в этом случае спонтанная активность отсутствует либо активность ДЕ минимальна.

ДНК-диагностика

ДНК-диагностика дистрофической миотонии основана на выявлении повышенного количества CTG-повторов в гене *DMPK*.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в два этапа: выявляют миотонические феномены (клинически и при ЭМГ) и устанавливают формы миотонии.

Игольчатая ЭМГ выявляет патогномичные миотонические разряды, которые следует отличать от псевдомиотонических, наблюдаемых при различной патологии (полимиозите, мышечных заболеваниях). Амплитуда миотонического разряда уменьшается к концу разряда, в то время как амплитуда псевдо-миотонического разряда остается стабильной.

В типичных случаях дифференцировать дистрофическую и врожденную миотонию удастся по клиническим данным. Тем не менее при врожденной миотонии в ряде случаев выявляют легкую слабость дистальных мышц рук и незначительную спонтанную активность при ЭМГ, что имитирует дистрофическую миотонию.

В пользу последней свидетельствуют полиорганность патологии, катаракта и нарушения ритма сердца, а также мимическая слабость или частичный птоз.

На холоде миотонические проявления усиливаются во всех случаях, заподозрить парамитонию можно при эпизодах холодовых параличей и исчезновении скованности мышц в теплом помещении.

Схожую с нейромиотонией клиническую картину (постоянная мышечная активность) имеет синдром ригидного человека (stiff-man syndrome). В отличие от нейромиотонии, при синдроме ригидного человека мышечная активность уменьшается во сне, а также после введения диазепама.

Лечение

Цель лечения при миотонии — снижение выраженности миотонических проявлений, при нейромиотонии — устранение постоянной мышечной активности и по возможности достижение ремиссии.

Немедикаментозное лечение

Диета с ограничением солей калия может уменьшить миотонические проявления. Следует избегать переохлаждения, так как холод усиливает любые миотонические реакции. При дистрофической миотонии показаны все немедикаментозные методы лечения ПМД (ЛФК, массаж и др.).

Медикаментозное лечение

Радикального лечения миотонии не существует. Для уменьшения выраженности миотонических проявлений используют фенитоин в дозе 200-400 мг/сут перорально. Курсы диуретиков (не калийсберегающих) позволяют снизить уровень калия в крови и уменьшить миотонические проявления.

Нейромиотонические проявления уменьшаются при назначении карбамазепина. Ремиссии иногда удается достичь с помощью иммуносупрессивной терапии [преднизолон по 1 мг/(кг·сут) через день, плазмаферез, иммуноглобулин человеческий нормальный 400 мг/кг внутривенно, циклофосфамид].

Хирургическое лечение

При дистрофической миотонии иногда может потребоваться имплантация кардиостимулятора.

Прогноз

В целом прогноз для жизни при миотониях благоприятный, однако в связи с кардиальной патологией при дистрофической миотонии типа I возможна внезапная сердечная смерть. Прогноз для трудовой деятельности при врожденных миотониях благоприятный (с учетом рационального трудоустройства). При дистрофической миотонии может наступить инвалидизация на поздних стадиях заболевания. При идиопатической нейромиотонии прогноз для жизни благоприятный, при паранеопластических нейромиотониях прогноз зависит от основного заболевания.

9. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ МИОПЛЕГИЯ

Пароксизмальная миоплегия — периодический паралич — заболевание нервно-мышечного происхождения, для которого свойственна периодичность возникновения приступов преходящего паралича скелетной мускулатуры вплоть до полной обездвиженности. Может фиксироваться в гипо-, гипер-, и нормокалиемической форме.

В основе заболевания лежит нарушение синаптической передачи и недостаточная генерация потенциала концевых пластинок.

Патогенез

- Путь развития приступов миоплегии и заболевания в целом до конца не изучен.

- По предположению Крона провоцирующим фактором является перемежающийся гиперальдостеронизм — периодическое повышение освобождение альдостерона.

- Генетическая предрасположенность объясняет нарушение проницаемости миофибриллярных мембран и оболочек клеток поперечно-полосатой мышечной ткани, из-за которой ионы натрия вместе с водой проникают в миофибриллы и накапливаются в вакуоли.

Сдвиг показателей натрия в крови провоцирует изменение концентрации калия. Натриево-калиевый дисбаланс приводит к патологии обменных механизмов внутри клетки мышечных тканей, мио-невральных синапсах. Это генерирует блокирование нервно-мышечных импульсов, миофибриллы утрачивают функцию сокращения. Как только ионное равновесие восстанавливается, к мышцам возвращается сократительная функция.

Формы:

- 1) гипокалиемическая;
- 2) гиперкалиемическая;
- 3) нормокалиемическая.

Гипокалиемическая:

1. Начало от 10 до 16 лет.
2. Возникновение приступов часто связано с циклом сон-бодрствование.

3. Сначала приступы редкие, затем учащаются и становятся ежедневными.

4. Приступы могут быть генерализованными или парциальными.

5. Продолжительность приступа от 30 мин до нескольких суток.

- Самая распространенная форма миоплегии. Передается по аутосомно-доминантному принципу с частичной генной пенетрантностью. Чаще у пациентов в 10–18 лет. Мужчины более подвержены заболеванию, чем женщины.

- В периоды отсутствия приступов не отмечаются объективные и субъективные признаки миоплегии. Доказано, что провокатором пароксизма может выступить переедание, непомерное употребление углеводов, поваренной соли, прием алкоголя, чрезмерные физические нагрузки. Женщины связывают приступы пароксизмальной миоплегии с менструальным циклом. Они фиксируются за 1–2 дня до начала менструации или в первый день цикла.

- При гипогликемической форме миоплегический приступ происходит утром или в вечерние часы.

- Паралич поражает скелетную мускулатуру всего тела, конечности, шею, в тяжелых случаях — дыхательные мышцы и мимические. Характерно внезапное снижение мышечного тонуса, недостаточность всех сухожильных рефлексов.

- Во время приступа у больного учащается сердцебиение, кожа лица становится красной, дыхание — частым, отмечается повышенная потливость и чувство неутолимой жажды. Продолжение — от часа до 1–2 дней, чаще 2–4 часа.

Лечение

- Во время приступа:

Высокие дозы хлорида калия внутрь (10–15 г в виде раствора) или в/в (40–60 мэкв калия в 500 мл 5% глюкозы в течение нескольких часов) позволяют оборвать приступ. Во время гипокалиемического приступа вводят внутривенно растворы калия и магния аспарагината, последний можно принимать внутрь. Каждый час рекомендовано питье 10 % раствора калия хлорида. В перерывах между приступами назначается спиронолактон.

- В межприступный период:

- 1) диета с высоким содержанием калия и ограничением углеводов и натрия;
- 2) спиронолактон (верошпирон) — по 100 мг внутрь 1–2 раза в сутки;
- 3) тиамин — 50–100 мг/сут;
- 4) лечение тиреотоксикоза.

Гиперкалиемическая пароксизмальная миоплегия

- Передается по аутосомно-доминантному принципу с высокой пенетрантностью гена.

- Приступы миоплегии могут вызываться из-за чувства голода или во время отдыха после физического напряжения. Все начинается с онемения лица и конечностей. Далее снижается мышечный тонус дистальных отделов конечностей, распространяющийся довольно быстро на все группы мышц, в том числе и лицевые мышцы.

- Пароксизмы гиперкалиемической миоплегии хорошо купируются внутривенным введением 40 % р-ра глюкозы с 10 % р-ром хлорида или инсулином.

- В межприступный период назначаются гидрохлортиазид или ацетазоламид.

- В диете ограничивается содержание продуктов, насыщенных калием, увеличивается употребление поваренной соли. Частые приемы пищи не позволяют развиваться чувству голода, которое может спровоцировать приступ.

Нормокалиемическая пароксизмальная миоплегия

- Крайне редкая форма заболевания. Аутосомно-доминантно унаследованное заболевание обнаруживается в течение первых 10 лет жизни человека.

- Вариативность клинических проявлений весьма разнообразна — от слабого мышечного тонуса всех мышц тела, до полной парализации, включая лицевую мускулатуру. В отдельных случаях у пациента гипотрофия мышц сопровождается развитием атлетического телосложения.

Фактором, вызывающим пароксизм, является переохлаждение. Мышечная слабость нарастает медленно, но еще более заторможено ее снижение в конце приступа. Приступ длится очень длительное время — от 1–2 дней до нескольких недель.

10. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МИОПАТИИ И ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ

Митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии — группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами митохондрий, сопровождающимися нарушением тканевого дыхания.

Классификация

Спектр митохондриальных болезней весьма широк, но только часть из них приводит к развитию первично-мышечной патологии. Наиболее распространены следующие митохондриальные заболевания и синдромы, сопровождающиеся миопатией.

- Митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS).
- Миоклонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами» (MERRF).
- Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия.
- Синдром Кирнса-Сейра.
- Генетически обусловленные формы дефицита карнитина (недостаточность карнитин-пальмитоил трансферазы и др.).

Эпидемиология

Точные данные о распространенности митохондриальных заболеваний отсутствуют, наблюдают их достаточно редко.

Этиология и патогенез

К нарушению функции митохондрий приводят точечные мутации или делеции различной длины митохондриальной ДНК. Клинически наиболее выраженные изменения наблюдают в тканях с высоким обменом (мышцы, мозг, сердце и др.). Часто поражаются экстраокулярные мышцы, так как они содержат в несколько раз большее количество митохондрий, чем скелетные мышцы.

Гистологический маркер митохондриальных миопатий — нарушение синтеза белков в митохондриях. Скопление увеличенных ми-

тохондрий под сарколеммой обуславливает характерную морфологическую картину «рваных красных волокон» (при окраске по Гомори).

Для митохондриальных миопатий характерно явление гетероплазмии — различное соотношение нормальных и мутантных митохондриальных ДНК в клетках, что влияет на тяжесть клинических проявлений.

Синдром MERRF в большинстве случаев обусловлен мутацией A8344G, MELAS — мутацией A3243G (80 % случаев). Для митохондриальной патологии характерно наследование по материнской линии, часто наблюдают спорадические случаи.

Клиническая картина

Для митохондриальных миопатий характерны полиорганность патологии, относительная динамичность симптомов, сочетание с эпилептическими приступами, инсультоподобными эпизодами, пигментным ретинитом, мозжечковой атаксией, нейросенсорной тугоухостью, нарушением проводимости сердца и другими симптомами.

Выраженность клинической симптоматики варьирует от субклинических изменений до тяжелых фатальных случаев, что связано с уровнем гетероплазмии и выраженностью митохондриального дефекта.

Синдром MERRF характеризуется сочетанием миопатии, миоклонии (60 %), эпилептических приступов (45 %), атаксии, деменции, атрофии зрительных нервов (20 % случаев) и тугоухости. В 20 % случаев наблюдают полиневропатию (сенсорные нарушения).

MELAS характеризуется началом в детском возрасте, низкорослостью, инсультоподобными эпизодами (85 %), многократными приступами рвоты (90 %), тугоухостью (25 %), миоклонической эпилепсией, деменцией (50 % больных), умеренной проксимальной миопатией, хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией.

Для синдрома Кирнса-Сейра характерны хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, проксимальная мышечная слабость (90 %), дисфагия (50 %), нарушение проводимости сердца, атаксия (90 %), пигментная ретинопатия, тугоухость (90 % случаев). Также существует изолированная хроническая наружная прогресси-

рующая офтальмоплегия, связанная с митохондриальной патологией, которая обычно начинается в зрелом возрасте.



Больная, 3 года с MELAS-синдромом
(из учебника Петрухина А. С. Детская неврология, 2012 г.)

Диагностика

Анамнез

Синдром MERRF чаще всего начинается в юношеском возрасте, синдром MELAS — в среднем в 10 лет (от 2 до 40 лет), синдром Кирнса-Сейра — до 20 лет. Изолированная хроническая наружная офтальмоплегия может начинаться поздно. Течение митохондриальных заболеваний чаще медленно прогрессирующее.

Физикальное обследование

Возможны птоз различной степени выраженности, чаще двусторонний (асимметричный или симметричный), наружный офтальмопарез (ограничение подвижности глазных яблок, не укладывающееся в топик поражения глазных нервов, диплопия, более выраженная в крайних отведениях глазных яблок), слабость мимической мускулатуры. Мышечная слабость умеренная, больше выражена в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные рефлексы часто сохранены. Могут развиваться контрактуры ахилловых сухожилий.

Лабораторные исследования

Биохимическими маркерами митохондриальных заболеваний являются лактат, пируват и ряд других показателей. Концентрацию лактата в крови определяют натощак и на фоне пищевой нагрузки

(глюкозотолерантный тест); лактат-ацидоз характерен для синдромов MELAS, MERRF, Кирнса-Сейра (у 80 % больных) и других митохондриальных заболеваний. При митохондриальных заболеваниях также может выявляться аминокацидурия. Повышение активности КФК в крови наблюдают при синдроме MELAS; при синдроме MERRF уровень КФК чаще нормален.

ДНК-диагностика

На практике исследуют митохондриальную ДНК клеток крови на известные мутации.

Инструментальные исследования

При игольчатой ЭМГ обычно выявляют первично-мышечный тип изменений ПДЕ, хотя в части случаев их параметры могут быть в пределах нормы; часто отмечают умеренное снижение длительности ПДЕ при повышенной амплитуде. Спонтанная активность при митохондриальной патологии либо отсутствует, либо минимальна. При синдроме MELAS возможно незначительное снижение скоростей проведения по сенсорным и моторным нервам.

КТ, МРТ при синдроме MELAS позволяют выявить множественные очаги, не укладывающиеся в границы сосудистых бассейнов.

Морфологическим маркером митохондриальных миопатий считают «рванные красные волокна» в скелетных мышцах (выявляют при синдроме MERRF и в 98 % случаев — при синдроме Кирнса-Сейра). В ряде случаев феномен «рванных красных волокон» не выявляют; точность исследования можно повысить с помощью гистохимической оценки активности митохондриальных ферментов.

В качестве более щадящего скринингового метода диагностики можно использовать цитохимический анализ лимфоцитов.

Дифференциальная диагностика

Сочетание симптоматической эпилепсии, миоклонии, инсультоподобных эпизодов и миопатии позволяет заподозрить митохондриальную патологию. Выявление лактат-ацидоза подтверждает это предположение. Далее проводят мышечную биопсию (или цитохимический анализ лимфоцитов) и ДНК-диагностику. При отсутствии характерных для митохондриальной патологии биохимических,

морфологических маркеров диагноз митохондриальной миопатии не исключается.

В этом случае могут помочь пробный курс лечения и динамическое наблюдение.

Затруднения в дифференциальной диагностике может вызвать изолированная легкая миопатия без энцефалопатических, офтальмологических нарушений. ПМД в данном случае можно исключить с помощью игольчатой ЭМГ. Для дифференциальной диагностики со структурными миопатиями проводят мышечную биопсию.

Хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия, помимо митохондриальной патологии, может быть обусловлена миастенией, эндокринной офтальмопатией, офтальмофарингеальной ПМД, синдромом Миллера-Фишера.

Для миастении характерны динамичность клинических проявлений, синдром патологической мышечной утомляемости, нарушение нервно-мышечной передачи по данным декремент-теста, положительная реакция на введение неостигмина метилсульфата. Более сложна дифференциальная диагностика при конгенитальной миастении, при которой возможны умеренно выраженный синдром патологической мышечной утомляемости и незначительный блок нервно-мышечной передачи с неполной или недостаточной реакцией на неостигмина метилсульфат. В то же время при митохондриальной миопатии также возможны легкое нарушение нервно-мышечной передачи и слабopоложительная реакция на введение неостигмина метилсульфата. В диагностически затруднительных случаях проводят мышечную биопсию, а также кураре-тест.

Эндокринную миопатию исключают с помощью ультразвукового исследования глазниц (отек ретробульбарной клетчатки, утолщение мышц), щитовидной железы, а также определения концентрации гормонов щитовидной железы в крови.

Офтальмофарингеальная ПМД отличается от митохондриальной офтальмопатии выраженной спонтанной активностью мышечных волокон (игольчатая ЭМГ) и повышенной активностью КФК в крови.

Синдром Миллера-Фишера (вариант СГБ с глазодвигательными нарушениями) отличается от митохондриальных миопатий острым началом, быстрым развитием симптоматики (в течение месяца). Диагноз подтверждают с помощью игольчатой ЭМГ (денервационно-

реиннервационный процесс) и исследования проводящей функции периферических нервов (признаки демиелинизации). Следует помнить, что при митохондриальных миопатиях может развиваться умеренно выраженная полиневропатия, чаще сенсорная (синдромы MERRE, MELAS, Кирнса-Сейра). При синдроме Миллера-Фишера в 90 % случаев выявляют антитела GQ1b.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Рекомендуют общее для всех миопатий лечение: ЛФК, массаж.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает энерготропные препараты, витамины, антиоксиданты. Назначение левокарнитина [по 50–75 мг/(кг·сут)], препаратов коэнзима Q_{10}^* (по 30–90 мг/сут), янтарной кислоты (по 50–100 мг/сут), витаминов (рибофлавин, никотинамид, аскорбиновая кислота) нередко приводит к частичному регрессу симптоматики. При симптоматической эпилепсии назначаются противоэпилептические препараты.

Прогноз зависит от формы митохондриальной патологии, характера дефекта митохондриальной ДНК и уровня гетероплазмии. При синдроме MELAS продолжительность жизни от начала заболевания достигает 20–40 лет, причиной летального исхода могут быть сердечно-легочная недостаточность, эпилептический статус. При синдроме Кирнса-Сейра летальный исход наступает к 30–40 годам. При изолированной хронической наружной офтальмоплегии длительность жизни не сокращается, хотя в ряде случаев наступает полная офтальмоплегия.

11. ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Лизосомные болезни накопления патогенетически объединяют болезни накопления липидов, мукополисахаридозов, муколипидозов, гликопротеинов и др. Клинически относятся к болезням нарушения метаболизма.

Болезнь Помпе (генерализованный гликогеноз, гликогеноз II типа) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, связанное с повреждением мышечных и нервных клеток. Клиническая картина данной патологии обусловлена накоплением гликогена в лизосомах, вызванным недостаточностью лизосомного фермента — кислой α -1,4-глюкозидазы. Несмотря на широкий спектр клинических проявлений гликогеноза II типа, в основе всех форм болезни лежит дефицит одного фермента, кодируемого геном GAA (на хромосоме 17q25). Тип наследования — Аутосомно-рецессивный.

Различают быстро прогрессирующую (классическую) и медленно прогрессирующую формы.

Встречаемость: 1 случай на 140 000 (классическая инфантильная форма) и 1 на 60 000 взрослого населения (болезнь Помпе с поздним началом). Заболевание встречается практически во всех этнических группах населения.

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 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», рас-

ширение 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 рефлексы в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают.

Лабораторная диагностика:

- повышение уровня креатинфосфокиназы;
- биохимический анализ активности кислой мальтазы в крови методом сухих пятен;
- проведение ДНК-диагностики дефектного гена (GAA);
- выявление миопатического паттерна в ходе проведения миографии скелетных мышц конечностей;
- морфологический анализ мышечной ткани (биопсия) позволяет выявить специфические изменения (не всегда).

Лечение

Можно улучшить качество жизни пациентов, однако нет возможности кардинально изменить течение болезни (фармкомпания Genzyme Corp.).

В основе — терапевтическое замещение поврежденного либо отсутствующего фермента фармацевтическим препаратом «Майозайм» (альглюкозидаза альфа): 20 мг на 1 кг внутривенно каждые 2 недели.

Препарат Майозайм — рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Он восполняет 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.

Относится к одним из самых дорогих лекарств в мире, и годовой курс обходится от 100 до 300 тысяч долларов США в зависимости от возраста и веса пациента. С 2013 года препарат зарегистрирован в РФ.

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой прогрессирующее наследственное, сцепленное с X-хромосомой нарушение метаболизма гликосфинголипидов, обусловленное снижением или полным отсутствием активности лизосомальной α -галактозидазы А. БФ встречается у представителей всех без исключения этнических групп, но опубликованные данные о встречаемости БФ — 1 на 100000 могут быть, вероятно, ниже истинной распространенности данного заболевания.

При классическом варианте болезни у гемизиготных мужчин с отсутствием остаточной активности α -галактозидазы А могут иметься все характерные симптомы — неврологические (боль), кожные (ангиокератома), почечные (протеинурия, почечная недостаточность), сердечно-сосудистые (кардиомиопатия, аритмия), а также кохлеовестибулярные и цереброваскулярные (транзиторные ишемические атаки, инсульты), тогда как у гетерозиготных женщин симптомы обычно варьируют от очень мягких до тяжелых. Считается, что недостаточность активности лизосомальной α -галактозидазы А приводит к прогрессивному накоплению в лизосомах глоботриозилцерамида. Снижение или полное отсутствие активности лизосомальной экзагликогидролазы α -галактозидазы А приводит к прогрессивному накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3 или GL-3, также известного как церамидтригексозид или ЦТГ) и родствен-

ных ему гликофинголипидов (галабиозилцерамид) в лизосомах, представленных в различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки капилляров, клетки почек (подоциты, клетки канальцев, клетки гломерулярного эндотелия, мезангиальные и интерстициальные клетки), сердца (кардиомиоциты и фибробласты) и нейронах. По сравнению с множеством других лизосомальных болезней накопления большинство пациентов не имеют клинических симптомов в течение первых лет жизни.

Обнаружение значимой недостаточности α -галактозидазы является определяющим при постановке диагноза у гемизиготных мужчин. Иногда ферментный анализ помогает в обнаружении гетерозигот, однако нередко не позволяет сделать окончательный вывод из-за случайной инактивации X-хромосомы, в связи с чем проведение молекулярных исследований (генотипирование) у женщин является обязательным.

Клиника: Болезнь Фабри в детском возрасте

На начальных этапах происходит повреждение мелких нервных волокон периферической соматической и вегетативной нервных систем, с появлением соответствующей симптоматики у мальчиков обычно в более раннем возрасте, чем у девочек. Боль, являющуюся одним из самых ранних симптомов БФ, описывают от 60 до 80 % пациентов обоих полов. Описано два вида боли: периодические кризы («кризы Фабри»), характеризующиеся мучительной жгучей болью, возникающей в нижних конечностях и распространяющейся вглубь и иррадиирующей в другие части тела; а также хроническая боль, характеризующаяся наличием парестезий в виде покалывания и жжения.

Кризы Фабри могут провоцироваться лихорадкой, физической нагрузкой, утомлением, стрессом, а также быстрой сменой температуры. В тех случаях, когда кризы спровоцированы или же сопровождаются лихорадкой, у пациентов обычно отмечается ускорение СОЭ в клиническом анализе крови. Наличие болевого синдрома при БФ серьезным образом снижает качество жизни пациентов. Необходимо исключать и другие возможные причины болевого синдрома, такие как ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно, системная красная волчанка (СКВ).

Интенсивность болевого синдрома может уменьшаться у взрослых, поэтому важно при первичной диагностике взрослых пациентов анализировать историю болезни на наличие парестезий нижних конечностей в детстве. Среди ранних симптомов, появившихся в детстве и сохраняющихся у взрослого, стоит отметить заинтересованность желудочно-кишечного тракта — частую, но недооцениваемая манифестация БФ. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе (часто после еды), жидкий стул, тошноту и рвоту, являющиеся главными причинами анорексии. Вышеуказанная симптоматика может быть обусловлена отложением Gb3 в вегетативных ганглиях кишечника и кровеносных сосудах брюшной полости.

Полное отсутствие потоотделения (ангидроз) или сниженное потоотделение (гипогидроз) с уменьшением импеданса кожи являются серьезной проблемой для пациентов и могут становиться причиной непереносимости жары и физических нагрузок.

Наиболее заметным ранним признаком БФ являются ангиокератомы и группы красно-фиолетовых, приподнимающихся над поверхностью кожи очагов, обычно располагающихся на ягодицах, в паховой области, в области пупка и на верхних участках бедер, а также, в некоторых случаях, и на слизистых оболочках, в частности на слизистой полости рта. Гистологически указанные кожные повреждения представляют собой небольшие поверхностные ангиомы, возникающие вследствие массивного повреждения эндотелиоцитов сосудов кожи, с развитием дилатации сосудов дермы. Участки поражения могут располагаться по отдельности или группами, их размер и количество увеличиваются с возрастом. Сообщается также о встречаемости телеангиоэктазий и подкожного отека.

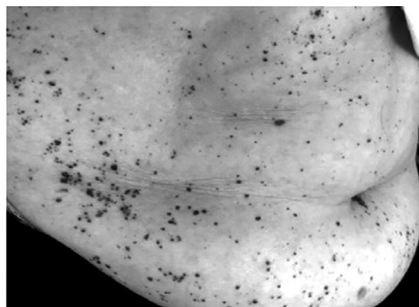
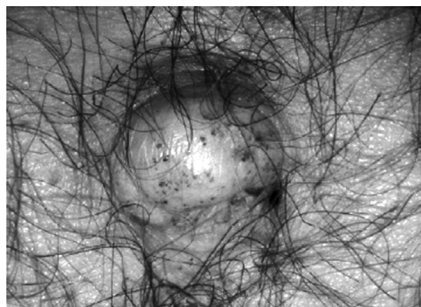
Изменения роговицы («cornea verticillata») встречаются часто, но редко влияют на остроту зрения и легко определяются при исследовании с помощью щелевой лампы. Часто наблюдается извитость сосудов сетчатки.

Одним из ранних симптомов является звон в ушах, и есть сообщения о потере слуха у детей. Нередко отмечаются хроническая усталость и трудности с набором массы тела, особенно у подростков. У пациентов детского возраста, мужского пола, страдающих БФ, также наблюдается ишемический приапизм.

Несмотря на фактическое отсутствие нарушения функций жизненно важных органов, вышеуказанные симптомы по отдельности

или в совокупности могут серьезным образом ухудшать качество жизни пациентов детского возраста, лимитируют их физическую активность и процесс социализации.

Ранние признаки поражения сердца и сосудов головного мозга могут выявляться в подростковом периоде у пациентов обоих полов. Обнаружено вовлечение синусового узла и проводящей системы сердца (например, укорочение PQ-интервала, аритмии, уменьшение variability сердечного ритма, умеренная клапанная недостаточность). Хотя и редко, при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в молодом возрасте можно обнаружить признаки микрососудистых ишемических поражений головного мозга.



Ангиокератомы при болезни Фабри:

слева — единичные высыпания в области пупка у 31-летнего мужчины, получавшего лечение гемодиализом; справа — многочисленные ангиокератомы на коже живота у 56-летней женщины
(из лекции «Болезнь Фабри в практике ревматолога» С.В. Моисеев с соавт.)

Цереброваскулярные нарушения

За характерными ранними признаками БФ в виде периферической нейропатии у взрослых следует развитие цереброваскулярных осложнений и вегетативной дисфункции. Некоторые из наиболее тяжелых неврологических проявлений БФ являются следствием мультифокального поражения микроциркуляторного русла головного мозга. Вовлечение сосудов головного мозга может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая головную боль, головокружение, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты. Редко встречается сосудистая деменция. Средний возраст

развития первого инсульта составляет 39 лет у мужчин и 46 лет у женщин, причем инсульт может быть первым проявлением заболевания. Большинство ОНМК при болезни Фабри являются следствием поражения мелких сосудов.

Пренатальная диагностика, осуществляемая путем установления активности ферментов или исследования ДНК в ворсинах хориона или культивированных амниотических клетках, по этическим причинам проводится только у плодов мужского пола. Возможна также преимплантационная диагностика.

На настоящий момент применяется специфический метод лечения — заместительная энзимная терапия, заключающаяся в использовании рекомбинантной человеческой α -галактозидазы А — препарат Фабразим в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед обеспечивает улучшение основных клинических результатов (снижает частоту возникновения поражения почек, сердца, сосудов мозга) у больных с болезнью Фабри в ранней и развитой стадии.

Традиционное лечение включает использование анальгетиков для облегчения болевого синдрома, нефропротективной (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и блокаторы АТ1-рецепторов) и антиаритмической терапии, а для пациентов с терминальной почечной недостаточностью — диализа и трансплантации почки. С возрастом прогрессирует повреждение жизненно важных органов и систем, с развитием, на определенном этапе, их функциональной недостаточности. Терминальная почечная недостаточность, угрожающие жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения сокращают продолжительность жизни мужчин и женщин, не получающих терапию, в сравнении с общей популяцией на 20 и 10 лет соответственно. Наряду с тем, что существуют веские доказательства того, что длительная энзимная терапия может замедлять прогрессирование заболевания, необходимо подчеркнуть важность применения дополнительных методов лечения и возможности разработки пероральной терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

1. Классификация нервно-мышечных заболеваний.
2. Этиология, патогенез, классификация, клиника, лечение миастении.
3. Прогрессирующие мышечные дистрофии — клиника, диагностика основных форм.
4. Болезнь центрального стержня — этиология, патогенез, клиника.
5. Спинальные мышечные атрофии — этиология, патогенез, классификация, клиника, лечение.
6. Критерии диагностики, варианты лечения наследственной невропатии Шарко-Мари-Тута.
7. Миотония — основные особенности клинической картины.
8. Виды пароксизмальных миоплегий, лечение.
9. Этиология, патогенез, классификация, клиника митохондриальных энцефаломиопатий.
10. Болезнь Фабри, болезнь Помпе — этиология, патогенез, классификация, клиника, ферментозаместительная терапия.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. Миопатии Дюшенна и Беккера относятся к заболеваниям связанным с:

1. наследственной патологией X-хромосом (+)
2. наследственной патологией аутосом
3. патологией половых хромосом
4. патологией периферического нейрона

2. К характерным симптомам миопатий не относится:

1. медленное прогрессирование заболевания
2. «утиная» походка
3. наличие мышечных атрофий
4. наличие мышечных псевдогипертрофий
5. периферические парезы (+)

3. Непродолжительный срок жизни при быстро прогрессирующих формах миопатий обусловлен:

1. вовлечением в дегенеративно-дистрофический процесс дыхательной мускулатуры (+)
2. развитием пролежней и вторичной инфекции
3. острой сердечной недостаточностью, вследствие имеющейся у больного кардиомиопатии
4. вовлечением в дегенеративно-дистрофический процесс бульбарных ядер ствола головного мозга

4. Спинальные амиотрофии вызваны:

1. многоочаговым поражением спинного мозга
2. повреждением пирамидных путей
3. генетически обусловленным спинальным переднероговым поражением (+)
4. поражением периферических нервов
5. поражением передних корешков спинного мозга

5. Невральная амиотрофия Шарко-Мари может быть определена как синдром:

1. центрального тетрапареза

2. синдрома БАС (бокового амиотрофического склероза)
 3. центрального гемипареза
 4. полиневрита (+)
- 6.** Клинические пробы, устанавливающие диагноз миастении, направлены на:
1. установление нарушений координации
 2. выявление мышечной слабости, проявляющейся после физической нагрузки (+)
 3. выявление мышечной слабости без физической нагрузки
 4. выявление нарушений чувствительности
- 7.** В лечении миастении не используются:
1. прозерин, калимин
 2. преднизолон
 3. плазмаферез
 4. ботулинический токсин типа А (+)
- 8.** К основным симптомам гепатоцеребральной дистрофии не относятся:
1. пластическая ригидность
 2. гиперкинезы
 3. гемипарез (+)
 4. снижение интеллекта
 5. кольцо Кайзера-Флейшера
- 9.** Основным симптомом невральной амиотрофии:
1. периферические парезы мышц стоп и кистей рук с атрофиями, но без чувствительных расстройств
 2. периферические парезы мышц стоп и кистей рук с атрофиями и полиневритическим типом нарушений чувствительности (+)
 3. проводниковые расстройства чувствительности
 4. фасцикулярные подергивания мышц
 5. преимущественно проксимальные гипотрофии мышц
- 10.** Холинергический криз при передозировке прозерина не сопровождается:
1. мидриазом (+)

2. гиперсоливацией
3. усилением перистальтики
4. миофибрилляциями, тремором
5. миоз

11. К основным симптомам первичных прогрессирующих мышечных дистрофий не относится:

1. «утиная походка»
2. «крыловидные лопатки»
3. снижение сухожильных рефлексов
4. расстройства чувствительности (+)

12. Для диагностики миастении применяются:

1. биопсия мышц
2. ЭКГ
3. прозеринный тест (+)
4. КТ головного мозга

13. Характерные клинические признаки миопатии:

1. тонические судороги в конечностях
 2. атрофия мышц плечевого и тазового пояса, а также спины
- (+)
3. расстройства чувствительности по проводниковому типу
 4. гемипаретическая походка

14. При миастении поражаются:

1. клетки передних рогов
2. нервно-мышечные синапсы (+)
3. чувствительные ганглии
4. пограничный симпатический ствол
5. парасимпатические ганглии

15. Основным симптомом миастении не является:

1. слабость диафрагмы и межреберных мышц
2. дисфагия, дисфония
3. глазодвигательные расстройства
4. мышечная слабость
5. свисающие кисти и стопы (+)

- 16.** При миодистрофии Дюшена встречаются гипертрофии:
1. в мышцах предплечий
 2. в мышцах плечевого пояса
 3. ограничиваются тазовым поясом
 4. ограничиваются икроножными мышцами (+)
 5. в мышцах бедер
- 17.** Клинические проявления миастении:
1. выраженный болевой синдром
 2. скованность в мышцах
 3. нарушение координации
 4. общая слабость в мышцах конечностей, возникающая после физической нагрузки (+)
- 18.** При миопатии возникает генетически обусловленное поражение:
1. мышечного волокна (+)
 2. нервного волокна
 3. передних рогов спинного мозга
 4. двигательных ядер ЧМН
 5. задних рогов спинного мозга
- 19.** Типичным симптомом миопатии не является:
1. атрофия мышц проксимальных отделов конечностей
 2. «крыловидные лопатки»
 3. поза Вернике-Манна (+)
 4. «утиная» походка
 5. наличие мышечных псевдогипертрофий
- 20.** Препараты, не используемые для лечения миастении:
1. кортикостероиды
 2. прозерин
 3. плазмаферез
 4. удаление вилочковой железы
 5. антиагреганты (+)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батышева Т. Т. Основы диагностики и лечения патологии нервной системы у детей первого года жизни: метод. рекомендации. М., 2012.
2. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. Неврология. Национальное руководство. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
3. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. Неврология и нейрохирургия: учебник в 2 т. 4-е изд., доп. Т. 1. Неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 640 с.
4. Иванисова А. В., Заболотских Н. В., Хатхе Ю. А., Михалева А. С., Терпелец С. А., Дубровина О. О. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах / ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018 г.
5. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002. 591 с.
6. Левин О. С. Полиневропатии. М.: МИА, 2006. 496 с.
7. Моисеев С. В. и соав. Лекция: Болезнь Фабри в практике ревматолога, 2015.
8. Петрухин А. С. Детская неврология: учебник в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1. 272 с.
9. Яхно Н. Н. Болезни нервной системы: в 2 т. // Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008. 480 с.
10. Alrafiah A., Alghanmi M., Almashhadi S, Aqeel A., Awaji A. The expression of SMN1, MART3, GLE1 and FUS genes in spinal muscular atrophy // Folia Histochem Cytobiol. 2018. Vol. 56 (4). P. 215–221.
11. Hahn A., Hennermann J.B., Huemer M., Kampmann C., Marquardt T., Mengel E., Müller-Felber W., Muschol N., Rohrbach M., Stehling F. Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease // Klin. Padiatr. 2020.

Учебное издание

Доронина Ольга Борисовна
Доронин Борис Матвеевич

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Учебное пособие

Издается в авторской редакции

Компьютерная верстка *Т. В. Соболева*

Подписано в печать 11.11.2020. Формат 60×84/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Ризография.

Усл.-печ. л. 5,16. Изд. № 123к.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4

Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedizdat@mail.ru

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4

Тел.: (383) 225-24-29