

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Врожденные мышечные дистрофии

Злокачественная гипертермия

**Особенности течения синдрома
Гийена–Барре в России**

**Муковисцидоз и лице-лопаточно-
плечевая прогрессирующая
миодистрофия у ребенка**

**Болезнь Помпе с поздним началом:
первое описание в России**

Памяти В.П. Эфроимсона

NEUR
MUSCULAR

1

2 0 1 4

Свобода движения Жизнь без боли Уверенность в результате

1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс® (Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин)

Регистрационный номер П N011936/01. **Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД.

Показания к применению: блефароспазм; гемифациальный спазм; цервикальная дистония (спастическая кривошея); фокальная спастичность; ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; страбизм (косоглазие); дисфункция мочевого пузыря; идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии, недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцеребрального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза; облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости; временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых. **Способ применения и дозы.** Для получения полной информации обратитесь к полной инструкции по применению препарата. Восстановление препарата Ботокс® производят только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Восстановленный Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов. Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина. Инъекции препарата Ботокс® должен осуществлять квалифицированный врач, прошедший курс специальной подготовки и получивший разрешение фирмы-производителя. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета. Доза препарата Ботокс® и точки для инъекций определяются индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперактивности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ). **Лечение блефароспазма и гемифациального спазма:** начальная доза составляет 1,25-2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД. **Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи):** доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудино-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двустороннее введение препарата в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. **Лечение фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом:** при гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД. **Лечение фокальной спастичности запястия и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** в клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами. У больных с фокальной спастичностью Ботокс® используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения. **Лечение страбизма (косоглазия):** максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. **Дисфункция мочевого пузыря:** введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должны проводить только врачи, имеющие опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи). **Гиперактивность мочевого пузыря:** рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочевого пузыря треугольника и дна мочевого пузыря. **Лечение недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора:** рекомендованная доза препарата Ботокс® составляет 200 ЕД, при этом вводят по 1 мл (около 6,7 ЕД) в 30 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (200 ЕД/30 мл) вводят в мышцу детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочевого пузыря треугольника и дна мочевого пузыря. **Лечение хронической мигрени:** рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 12,7 мм по 0,1 мл (5 ЕД) в 31-39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи. **Побочное действие.** По данным клинических исследований, следует ожидать следующую частоту развития нежелательных реакций в зависимости от показаний к применению: блефароспазм – 35%, цервикальная дистония – 28%, детский церебральный паралич – 17%, фокальная спастичность запястия и кисти вследствие инсульта – 16%, гиперактивность мочевого пузыря – 26% после первой процедуры и 22% после проведения второй процедуры, нейрогенная гиперактивность детрузора – 32% при первом применении, 18% при повторном применении препарата, хроническая мигрень – 26% при первой инъекции, 11% при повторном введении. **Нежелательные реакции (частота $\geq 1/10$ – $\geq 1/100$, $<1/100$):** блефароспазм/гемифациальный спазм: блефароптоз, точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотобоязнь и повышенное слезоотделение, раздражение глаз, экзема, раздражение и отек кожи лица. **Цервикальная дистония (спастическая кривошея):** ринит и инфекции верхних дыхательных путей, головокружение, гипертонус, гипестезия, сомноленция и головная боль, дисфагия, сухость во рту и тошнота, мышечная слабость, скованность и болезненность движений, боль, астения, гриппоподобный синдром, общее недомогание. **Фокальная спастичность у детей с детским церебральным параличом:** вирусные инфекции и инфекционный отит, сомноленция, нарушения похорои и парестезия, сыпь, мигалгия, мышечная слабость и боли в конечностях, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции и астенция. **Фокальная спастичность запястия и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** гипертонус, экзема и пурпура, боли в конечностях и мышечная слабость, боль в месте инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции. **Страбизм (косоглазие):** птоз, нарушения движения глазного яблока. **Гиперактивность мочевого пузыря:** инфекции мочевыводящих путей, бактериурия, дизурия, задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи, полиактурия, лейкоцитурия. **Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора:** инфекции мочевыводящих путей, бессонница, запор, мышечная слабость, спазмы в мышцах, задержка мочи, гематурия, дизурия, дивертикул мочевого пузыря, утомляемость, нарушения похорои, автономная дисрефлексия, падение. **Хроническая мигрень:** головная боль, мигрень, парез мимических мышц, блефароптоз, зуд, сыпь, боль в шее, мигалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость, боль в месте инъекции. **Противопоказания.** Общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата, воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций), острая фаза инфекционных заболеваний, беременность и лактация; **Блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица:** выраженный гравитационный птоз тканей лица, выраженные «гусиные лапки» в области верхних и нижних век; **Дисфункция мочевого пузыря:** инфекция мочевыводящих путей на момент лечения, острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации, отказ/неспособность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения. **Особые указания.** Ботокс® применяется в специализированных медицинских учреждениях. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробе в холодильнике. Сразу же после проведения инъекций раствор препарата, оставшийся во флаконе или шприце, должен быть инактивирован раствором гипохлорита натрия (0,5%). В случаях предстоящего хирургического вмешательства в области лица временной интервал между хирургической операцией и введением препарата Ботокс® должен составлять не менее 3-х месяцев. Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата Ботокс®. Было сообщено о развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препарата Ботокс®, таких как анафилаксия, сыпорожная сыпь, крапивница, отек мягких тканей или диспноэ. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс® должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности десенсибилизация. Клинические флюктуации при повторном применении препарата Ботокс® (как и для всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различий в темпе разведения препарата, интервалах между инъекциями и иннервированных мышцах, а также небольших колебаний значений активности препарата, определенного биологическим методом. Ботокс® следует применять с осторожностью при выраженной слабости или атрофии мышц, на которую направлено действие препарата. Ботокс® необходимо применять с осторожностью при лечении больных с периферическими моторными нейротоксическими заболеваниями (например, боковыми амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией). Ботокс® следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов с неврологической патологией, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например при миастении или синдроме Ламберта-Итона; у этой группы больных повышена чувствительность к данному препарату, что может приводить к развитию выраженной мышечной слабости. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями могут составлять группу риска возникновения клинически выраженных системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушения дыхания, при введении обычных доз препарата Ботокс®, лечение таких больных должно проводиться с осторожностью. **Форма выпуска:** по 100 ЕД во флаконе. **Условия хранения:** препарат транспортируется и хранится при температуре 2-8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах недоступных для детей. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Особенности применения: для использования в специализированных медицинских учреждениях. **Производители:** Аллерган Фармасьютикалз Айрланд, Касбар Роуд, Вестпорт, Ко. Mayo, Ирландия. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии можно по адресу:** ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4. Тел.: +7(495) 778-98-25. Телефонный центр: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный). Факс: +7(495) 778-98-2, e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com. Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» по телефону +7 (495) 7789825, 8 800 2509825 (звонок по России бесплатный), факсу: +7 (495) 7789826 или по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com

Нейромонитор

монитор церебральных функций

- Длительный мониторинг церебральных функций, а также дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, уровня насыщения крови кислородом, температуры тела и т. д.
- Возможность синхронной видеозаписи во время мониторинга.
- Представление информации на экране в виде сжатых трендов аЭЭГ, ЭЭГ, ЭКГ, SpO_2 и т. д.
- Автоматическое выделение патологических аЭЭГ-паттернов, которые приобретают строго определенную форму при некоторых нарушениях деятельности центральной нервной системы.
- Автоматический сигнал тревоги в случае обнаружения патологического паттерна.
- Для начала мониторинга достаточно наложить 4 электрода на голову пациента и нажать несколько кнопок на экране прибора.
- Исходная электроэнцефалограмма сохраняется в базе данных и при необходимости может быть расшифрована специалистом по ЭЭГ в реальном времени или после мониторинга.
- Прибор прост в применении. Им может управлять штатный персонал реанимационного отделения без длительной специальной подготовки.
- Благодаря интерфейсу touchscreen прибором можно управлять без клавиатуры и мыши, просто касаясь пальцем элементов управления на экране.
- В сложных случаях «Нейромонитор» может легко трансформироваться в полнофункциональный прибор для длительного ЭЭГ-видеомониторинга: с регистрацией ЭЭГ, видео, звука, с онлайн-детекцией спайков и острых волн, картированием и т. д.



Нейрософт

Медицинское диагностическое оборудование

com@neurosoft.ru www.neurosoft.ru

Телефон: +7 4932 24-04-34 Факс: +7 4932 24-04-35

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

Россия, 153000, г. Иваново, Главпочтамт, а/я 10

ПриЦельно быстро

Инновационный нейропротектор

Не имеет аналогов в мире

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

ЦЕЛЛЕКС®

Инновационный нейропротектор

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

**ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. И.А. Завалишин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

проф., д.м.н. С.С. Никитин (Москва)

д.м.н. Н.А. Супонева (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.О. Ковальчук (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Р. Артеменко (Москва)

проф., д.м.н. А.Н. Бойко (Москва)

проф., д.м.н. Е.Л. Дадали (Москва)

проф., д.м.н. С.Н. Иллариошкин (Москва)

к.м.н. А.Л. Калинин (Москва)

проф., д.м.н. А.В. Карлов (Москва)

д.м.н. А.Л. Куренков (Москва)

к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)

проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва)

член-корр. РАМН, проф. М.А. Пирадов (Москва)

проф., д.б.н. А.В. Поляков (Москва)

д.м.н. Д.И. Руденко (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва)

проф., д.м.н. Н.Н. Спирин (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухоруков (Москва)

проф., д.м.н. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)

проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)

проф., д.м.н. В.М. Казаков (Санкт-Петербург)

проф., д.б.н. Л.Ф. Касаткина (Москва)

проф., д.м.н. О.С. Левин (Москва)

к.м.н. С.Г. Николаев (Владимир)

М.Л. Новиков (Ярославль)

проф., д.м.н. А.С. Петрухин (Москва)

член-корр. РАМН, проф. О.М. Поздняков (Москва)

проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)

к.м.н. С.В. Ревенко (Москва)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф. И. Гаусманова-Петрусевиц (Польша)

проф. А. МакКомас (Канада)

EDITOR-IN-CHIEF

I.A. Zavalishin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

DEPUTY EDITORS

S.S. Nikitin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Suponeva, MD, DMSci (Moscow)

EXECUTIVE SECRETARY

M.O. Kovalchuk, MD (Moscow)

EDITORIAL BOARD

A.R. Artemenko, MD, DMSci (Moscow)

A.N. Boiko, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

E.L. Dadali, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.N. Illarioshkin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.L. Kalinkin, MD, CMSci (Moscow)

A.V. Karlov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.L. Kurenkov, MD, DMSci (Moscow)

S.V. Lapin, MD, CMSci (St.-Petersburg)

M.A. Lobov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

D.M. Merkulova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

M.A. Piradov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

A.V. Polyakov, MD, DBSci, Prof. (Moscow)

D.I. Rudenko, MD, DMSci (St.-Petersburg)

A.G. Sanadze, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.N. Spirin, MD, DMSci, Prof. (Yaroslavl)

I.A. Stokov, MD, CMSci (Moscow)

V.S. Sukhorukov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Schnayder, MD, DMSci, Prof. (Krasnoyarsk)

EDITORIAL COUNCIL

V.I. Vasiliev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.A. Grin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

V.M. Kazakov, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)

L.F. Kasatkina, MD, DBSci, Prof. (Moscow)

O.S. Levin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.G. Nikolaev, MD, CMSci (Vladimir)

M.L. Novikov, MD (Yaroslavl)

A.S. Petrukhin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

O.M. Pozdnyakov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

S.G. Radenska-Lopovok, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.V. Revenko, MD, CMSci (Moscow)

FOREIGN EDITORS

I. Hausmanowa-Petrusewicz, Prof. (Poland)

A. McComas, Prof. (Canada)

О С Н О В А Н С 2011 Г.

1'14

Адрес редакции:

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

Статьи направлять по адресу:

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

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

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения

И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,

base@abvpress.ru

Служба рекламы

А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,

alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 1818-8346

Нервно-мышечные
болезни.

2014. № 1. 1—80

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014

Отпечатано в ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy</i> Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика	6
<i>Н.А. Шнайдер, В.А. Шнайдер</i> Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему	21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ю.Н. Рушкевич, Г.В. Забродец, С.А. Лихачев</i> Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза	30
<i>Н.А. Супонева, Е.Г. Мочалова, Д.А. Гришина, М.А. Пирадов</i> Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев	37
<i>П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова</i> Применение кетонала при поясничной боли	47

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>О.А. Ключкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедъяров, Х.М. Каримова</i> Клиническое наблюдение ребенка с сочетанной генетической патологией: муковисцидозом и лице-лопаточно-плечевой прогрессирующей миодистрофией	54
<i>С.С. Никитин, М.О. Ковальчук, Е.Ю. Захарова, В.В. Цивилева</i> Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России	62

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Международная конференция по болезням накопления гликогена, 28–30 ноября 2013, Гейдельберг	69
Отчет о конференции «Актуальные проблемы клинической генетики редких болезней»	71

ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ПАВЛОВИЧА ЭФРОИМСОНА	73
--	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy</i> Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy	6
<i>N.A. Shnayder, V.A. Shnayder</i> Malignant hyperthermia (Icarus syndrome): new view on the old problem	21

ORIGINAL REPORTS

<i>Yu.N. Rushkevich, G.V. Zabrodets, S.A. Likhachev</i> Muscle ultrasound imaging in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis	30
<i>N.A. Suponeva, E.G. Mochalova, D.A. Grishina, M.A. Piradov</i> The specific features of Guillain-Barré syndrome in Russia: Analysis of 186 cases	37
<i>P.R. Kamchatnov, Kh.Ya. Umarova</i> Use of ketonal in lumbago	47

CLINICAL DISCUSSION

<i>O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, A.M. Mamedyarov, H.M. Karimova</i> Case report of a child with combined genetic pathology: cystic fibrosis and facioscapulohumeral progressive muscular dystrophy	54
<i>S.S. Nikitin, M.O. Kovalchuk, E.U. Zaharova, V.V. Tsivileva</i> Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia	62

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

International Conference on Glycogen Storage Diseases, Heidelberg, 28–30 November, 2013	69
International conference “Current problems of clinical genetics in rare diseases”	71

IN MEMORY OF VLADIMIR P. EFROIMSON	73
---	----

Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика

François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy

Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Контакты: François Rivier f-rivier@chu-montpellier.fr

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) составляют клинически и генетически чрезвычайно гетерогенную группу мышечных заболеваний. Изначально ВМД рассматривались как группа болезней с дебютом в раннем детском возрасте, до начала самостоятельной ходьбы, и наличием признаков дистрофии при патогистологическом исследовании. Сегодня ВМД подразделяют не столь строго. Так, имеется целый спектр клинических форм, включающий дистрофии поясов с более поздним дебютом и гистологической картиной, сближающей их с врожденными миопатиями. Различают 9 форм ВМД, распределенных на 6 групп согласно локализации и/или функции нарушенного белка и соответствующего одному из 26 генов. Чаще всего встречаются следующие формы ВМД: болезнь Ульриха (коллагенопатия, связанная с патологией 3 генов: COL6A1, COL6A2, COL6A3); вторичные дистрогликанопатии (нарушение гликозилирования α -дистрогликана с вовлечением 16 генов) и мерозин-дефицитная ВМД (мерозинопатия, обусловленная мутацией одного гена LAMA2). К классическим формам ВМД также относятся синдром ригидного позвоночника 1-го типа (селенопатия вследствие мутации гена SEPN) и L-ВМД (ламинопатия, вовлекающая ген LMNA). Диагностический поиск определяется выявлением характерной клинической картины, наличием или отсутствием признаков поражения центральной нервной системы, нормальным или умеренно повышенным уровнем креатинфосфокиназы. Выбор молекулярного исследования для уточнения диагноза определяется результатами предварительного лабораторно-инструментального обследования, включающего магнитно-резонансную томографию мышц и/или головного мозга, биопсии мышц и/или кожи.

Ключевые слова: врожденные мышечные дистрофии, коллагенопатии, дистрогликанопатии, мерозинопатии, селенопатии, ламинопатии

Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy

François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy

Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a large group of genetically determined muscular diseases, initially defined by an early onset before the age of walking and dystrophic changes on myopathologic analyses. Currently, their definition is less restrictive with, a clinical continuum with limb-girdle muscular dystrophies, and closer histomorphological aspects with congenital myopathies. We distinguish 9 different forms of DMC, classified in 6 different groups depending on the location and/or function of the protein involved, on the control of 26 different genes. Ullrich's disease, UCMD (collagenopathy involving three different genes: COL6A1, COL6A2, COL6A3); secondary dystroglycanopathies (by abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan involving 16 different genes); and DMC merosin negative, MDC1A, (merosinopathy secondary to mutations in a unique gene, LAMA2); represent the three most common forms. Rigid spine syndrome type 1, RSMD1 (selenopathy secondary to SEPN1 gene mutation) and L-CMD (laminopathy involving LMNA gene) are also part of the most current forms. Clinical features, plasmatic creatine kinase elevation or not, the presence or absence of clinical signs of central nervous system involvement, allow a first level of diagnostic pathway. According to these elements, muscle and/or cerebral MRI, muscle and/or skin biopsy will be discussed to guide the molecular investigations that will allow accurate diagnosis.

Key words: congenital muscular dystrophies, collagenopathies, dystroglycanopathies, merosinopathies, selenopathies, laminopathies

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) составляют клинически и генетически чрезвычайно гетерогенную группу мышечных заболеваний. Генетические исследования позволили уточнить концепцию ВМД и продемонстрировали сходство с другими миопатиями с ранним дебютом (врожденными миопатиями), а также обнаружили существование более поздних форм, связанных с мутациями с меньшим количеством делеций. Сегодня

известно 26 генов, ответственных за ВМД. Большинство этих генов могут быть классифицированы согласно коллагенопатиям (гены COL6A1, COL6A2, COL6A3), дистрогликанопатиям (16 генов, из них наиболее часто вовлечены POMT1, POMT2, POMGnT1, ISPD, FKRP, FKTN и LARGE) и мерозинопатиям (ген LAMA2). Выбору генетического анализа могут способствовать специфические клинические маркеры, уровень мышечных фермен-

тов, иммуногистохимический (ИГХ) анализ и Western-blot целевых мышечных белков (мерозин, α -дистрогликан, коллаген VI), а также специфические паттерны мышечной вовлеченности, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Глобально формы, сопровождаемые значительным повышением мышечных ферментов (мерозинопатии, дистрогликанопатии), включают церебральное поражение, а так называемые чистые формы имеют специфическое мышечное поражение, обнаруживаемое при МРТ мышц.

ВМД являются, возможно, самой клинически гетерогенной группой мышечных заболеваний. Средняя заболеваемость, по данным разных авторов, составляет 1:21500 (с распространенностью 1:125000) на севере Италии и 1:16000 в Швеции [1]. Классические диагностические критерии ВМД включают клинические и гистологические признаки. Сегодня гистологические критерии не являются строгими, так как было обнаружено множество сходных изменений и при некоторых врожденных миопатиях. Уточнение представлений о естественном течении ВМД, прогресс в молекулярной биологии, а также МРТ мышц выявили определенные общие черты у очень ранних ВМД и поясных дистрофий взрослых. На основании данных клинических, патофизиологических и молекулярных (26 известных генов) исследований, 9 рассматриваемых форм ВМД подразделены на 6 групп. Самыми частыми ВМД по степени убывания являются: болезнь Ульриха (Ulrich congenital muscular dystrophy, UCMD), обусловленная патологией коллагена VI (3 гена); вторичные дистрогликанопатии, связанные с нарушением гликолизирования α -дистрогликана (16 генов); ВМД, обусловленная первичным дефицитом мерозина (merosin-deficient congenital muscular dystrophy, MDC1A) вследствие мутации в гене *LAMA2*. Две другие формы ВМД дополняют общую когорту, но являются более редкими: синдром ригидного позвоночника 1-го типа (rigid spine muscular dystrophy type 1, RSM-D1) вследствие мутации в гене селенопротеина N1 (*SEPN1*) и L-ВМД, связанная с геном ламинов A/C (*LMNA*). В большой группе дистрогликанопатий симптоматология не ограничивается миопатическим синдромом, но включает в некоторых случаях аномалии центральной нервной системы (ЦНС) и глаз. Признаки поражения ЦНС могут встречаться при MDC1A.

Тип наследования при всех ВМД – аутосомно-рецессивный за исключением L-ВМД и некоторых форм UCMD, при которых встречаются доминантные мутации *de novo*.

Современная эволюционная концепция патогенеза ВМД

ВМД являются заболеваниями, поражающими скелетную мускулатуру, а в некоторых случаях – сердце, головной мозг и глаза [2–4]. В отдельную категорию ВМД были выделены на основании клинко-анатомических критериев, включая симптомы,

появляющиеся еще до начала ходьбы, и дистрофические признаки, не сопровождающиеся специфическими морфологическими проявлениями при гистологическом исследовании биоптата мышцы. Как правило, эти болезни наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выявление в последние 2 десятилетия генов, в большинстве случаев кодирующих структурные белки клетки и гликозилтрансферазы, лежит в основе понимания патофизиологии, а также расширения спектра и концепции представления о ВМД. При мутации в 1 гене клиническая картина заболевания может существенно варьировать. Например, при мутациях в гене *FKRP* одновременно наблюдают тяжелые врожденные формы, поясные дистрофии и почти асимптомные гиперКФКемии [5, 6]. При стандартном гистологическом исследовании изменения мышечных волокон могут быть минимальными и настолько неспецифичными, что часто приводят к ошибочному суждению. В связи с этим в диагностике ВМД для спецификации диагноза обязательно использование ИГХ-методов и Western-blot-анализа, дополненных молекулярным генетическим исследованием.

Изначально ВМД, называемые чистыми (без клинических признаков вовлечения ЦНС), были отделены от мышечно-церебральных синдромов. Такое разделение по-прежнему актуально в клинической практике, однако на самом деле оно не соответствует нарастающему многообразию ВМД. Существующая сегодня классификация ВМД согласно 6 группам учитывает клинические проявления, молекулярные и генетические аспекты, а также патофизиологические особенности в сочетании с вовлеченным субстратом и/или биологической функцией: экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), саркоlemma и базальная мембрана, эндоплазматический ретикулум, ядерная оболочка, митохондрии, гликозилирование α -дистрогликана.

Наиболее распространенные ВМД относятся к первым 3 группам: MDC1A с первичным дефицитом мерозина вследствие мутации в гене *LAMA2*; болезнь Ульриха вследствие дефицита коллагена VI, связанного с 3 генами (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) и вторичные дистрогликанопатии, обусловленные нарушением гликозилирования α -дистрогликана, затрагивающие 16 обнаруженных генов (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*) [7].

Диагностический алгоритм при ВМД должен быть предельно строгим. Наличие или отсутствие клинических признаков поражения ЦНС, фенотипические особенности (гиперэластичность дистальных отделов, ригидность позвоночника, свисающая голова), плазменный уровень креатинфосфокиназы (КФК) часто позволяют сделать первое диагностическое предположение. При наличии признаков поражения ЦНС и/или значительного повышения уровня КФК анализ

белков мерозина и α -дистрогликана в мышечном биоптате и МРТ головного мозга являются определяющими диагностическими моментами. В других случаях и при наличии соответствующих клинических признаков МРТ мышц и исследование секретиции коллагена VI при помощи культуры фибробластов должны обсуждаться перед проведением биопсии мышц. Завершающим этапом остается максимально прицельное и углубленное молекулярное исследование, позволяющее подтвердить диагноз и провести генетическое консультирование.

Молекулярная и патофизиологическая классификация

Четкая клинко-анатомическая классификация ВМД, основанная на гистологической картине скелетной мышцы, сегодня проигрывает перед результатами молекулярных исследований. Лидирующую позицию в диагностике ВМД занимают ИГХ- и Western-blot-анализы мышечных белков и особенно молекулярно-генетический анализ. Классификация, предложенная F. Muntoni и недавно дополненная, сочетает основные клинические аспекты и молекулярные данные, находящиеся в постоянной доработке [2, 4]. Она отражает значительное разнообразие патофизиологических механизмов при ВМД (рис. 1, табл. 1).

Подкожная или субклеточная локализация мутированного белка и/или развивающиеся вследствие этого патологические изменения на уровне мышечных волокон скелетных мышц позволяют выделить 6 групп различных ВМД.

• Мутации белка ЭЦМ

Мутации структурных белков, расположенных в ЭЦМ, характеризуют данную группу, включающую 2 наиболее известные формы ВМД: сопровождаемая дефицитом мерозина, или мерозин-негативная (MDC1A) и связанная с мутацией гена (*LAMA2*) ламинина α^2 (мерозина) — первая форма, идентифицированная клинически и генетически. Болезнь Ульриха (UCMD) вследствие мутации в одном из 3 генов (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) коллагена VI (*COL6*) является самой распространенной формой ВМД в Европе.

• Мутации белков базальной мембраны и сарколеммы

ВМД, обусловленные мутациями генов интегрин $\alpha 7$ (*ITGA7*) и интегрин $\alpha 9$ (*ITGA9*) — единственные описанные случаи [8] и являются крайне редкими.

Мутации гена дистрогликанов (*DAG1*), соответствующие первичным дистрогликанопатиям, также могли бы быть отнесены в данную группу. На сегодняшний день они были описаны лишь в случаях поясных дистрофий, а не при ВМД [9].

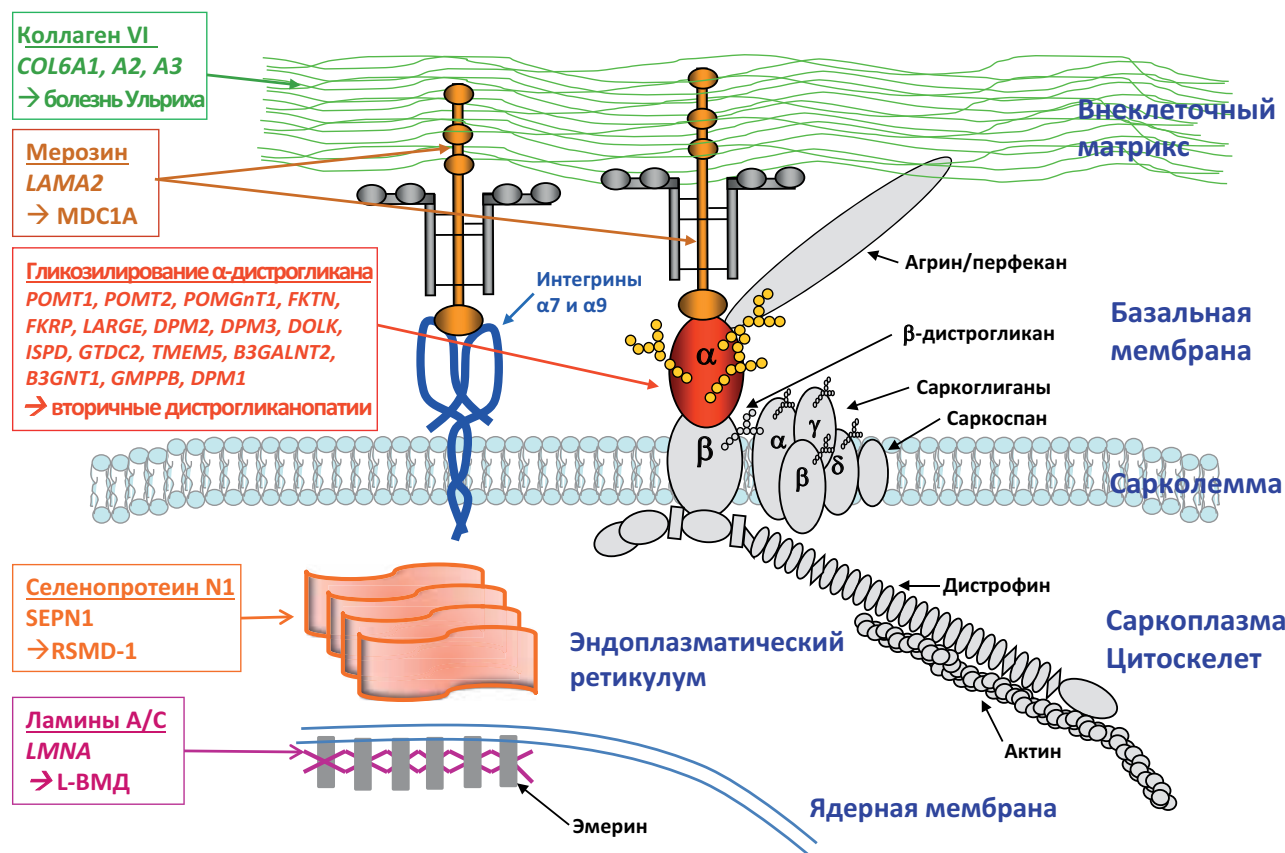


Рис. 1. Основные белки, участвующие в развитии основных 5 форм ВМД и соответствующие им гены и фенотипы (схема)

Таблица 1. Основные характеристики ВМД, идентифицированных генетически на сегодняшний день

Тип мутированного белка	Фенотип	Аббревиатура	Тип наследования	Ген (гены)	Белок (белки)	Поражение ЦНС	КФК
Экстрацеллюлярный матрикс	Первичный дефицит мерозина	MDC1A	AP	<i>LAMA2</i>	Мерозин	Лейкопатия (МРТ)	+++
	Болезнь Ульриха	UCMD1 UCMD2 UCMD3	AP/АД	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Коллаген VI	Нет	Н / +
Базальная мембрана и сакролемма	Дефицит интегрин $\alpha 7$		AP	<i>ITGA7</i>	Интегрин $\alpha 7$		Н
	Дефицит интегрин $\alpha 9$		AP	<i>ITGA9</i>	Интегрин $\alpha 9$		Н
Гликозилтрансферазы (вторичные дистрогликанопатии)	Синдром Уолкера—Варбурга (Walker-Warburg)	WWS	AP	<i>POMT1, POMT2, POMGnT1, FKRP, FKTN, LARGE, GTDC2, GMPPB, B3GNT1, TMEM5, ISPD</i>	Гликозил-трансферазы	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	Болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (Muscle-eye-brain)	MEB	AP	<i>POMGnT1, POMT1, POMT2, FKRP, LARGE, ISPD</i>	Гликозил-трансферазы	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	ВМД Фукуямы (Fukuyama)	FCMD	AP	<i>FKTN</i>	Фукутин	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	ВМД типа 1D	MDC1D	AP	<i>LARGE</i>	Large (длинный белок)	Да	++
	ВМД типа 1C	MDC1C	AP	<i>FKRP</i>	Белок связанный с фукутином	Нет	+++
	«Клинический спектр»		AP	<i>FKRP, FKTN, POMT1, POMT2, POMGnT1, LARGE, ISPD, GMPPB, TMEM5, B3GALNT2, GMPPB, DPM1, DPM2, DPM3</i>	Гликозил-трансферазы	Да	++ / +++
Эндоплазматический ретикулум	Синдром ригидного позвоночника 1-го типа (Rigid Spine syndrome 1, RSS 1)	RSMD1	AP	<i>SEPN1</i>	Селенопротеин N1	Нет	Н / +
Ядерная оболочка	ВМД с приведением больших пальцев			<i>SYNE1</i>	Несприн 1	Да	++
	Врожденная ламинопатия	L-ВМД	АД	<i>LMNA</i>	Ламины А/С	Нет	++ / +++
Мембрана митохондрий	ВМД митохондриальная	ВМДmt		<i>CHKB</i>	Холин киназа β	Да	+ / ++

Примечание. Для КФК: Н — норма; + умеренное повышение; +++ существенное повышение; AP — аутосомно-рецессивный; АД — аутосомно-доминантный.

• Мутации гликозилтрансфераз α -дистрогликана

ВМД данной группы соответствуют вторичным дистрогликанопатиям, обусловленным аномальным гликозилированием α -дистрогликана вследствие мутации, предположительно белка гликозилтрансферазы. В данный патогенез вовлечены и выделены 16 ге-

нов: *POMT1, POMT2, POMGnT1, FKTN, FKRP, LARGE, DPM2, DPM3, DOLK, ISPD, GTDC2, TMEM5, B3GALNT2, B3GNT1, GMPPB, DPM1*. Некоторые гены, в частности *FKRP, FKTN* и *ISPD*, задействованы при различных фенотипах ВМД, начиная от практически исключительно миопатического синдрома

без когнитивного дефицита и заканчивая интеллектуальным дефицитом при мышечно-церебральных синдромах, описанных многие десятилетия назад: ВМД Фукуямы (FCMD), болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (Muscle-Eye-Brain disease, MEB) и наиболее тяжелый — синдром Уолкера — Варбурга (Walker-Warburg, WWS) [5, 10, 11]. Данная группа соответствует предыдущей по распределению α -дистрогликана в наружной мембране сарколеммы.

• Мутации белка эндоплазматического ретикулама

Единственная клиничко-генетически однородная группа, включающая синдром ригидного позвоночника 1-го типа (rigid spine syndrome I — RSMD1), обусловленный мутацией в гене *SEPN1*, кодирующего селенопротеин N1. Этот белок расположен в саркоплазматическом ретикулуме, однако его роль до конца неясна. RSMD1 находится на границе между ВМД и врожденной миопатией по типу миопатии множественных центральных стержней [12].

• Мутации белков ядерной оболочки

Среди ВМД известно 2 типа нуклеопатий. ВМД вследствие мутаций в гене *LMNA* ламинов А/С (L-ВМД) является наиболее частой; другая ВМД, связанная с геном несприна 1 (*SYNE1*), встречается в исключительных случаях.

• Мутации белка, вовлеченного в функционирование митохондрий

Мегаконияльная ВМД была выделена много лет назад вследствие обнаружения морфологических ано-

малий и перераспределением митохондрий (центральное расщепление и скопление крупных митохондрий на периферии мышечных волокон). Она характеризуется дефицитом биосинтеза фосфатидилхолина (мутация холин-киназы β , ген *CHKB*), ответственного за нарушение работы митохондрий с вторичной митофагией [13].

Пять основных форм ВМД

Мерозин-негативная ВМД (MDC1A)

ВМД, сопровождаемая первичным дефицитом мерозина (рис. 2), — первая форма, охарактеризованная с точки зрения патологического белка, а затем — ответственного гена. Она расценивалась, как основная форма в связи со своей частой встречаемостью, достигающей 30–40 % идентифицированных случаев ВМД [14]. Современные эпидемиологические данные позиционируют ее на 3-е место в Европе с частотой встречаемости 10 % согласно недавнему исследованию Dubowitz Neuromuscular Center [7]. Она обусловлена мутацией гена *LAMA2* [на 6q22 хромосоме], кодирующего α^2 -цепь ламинина, одну из цепей, формирующих ламинин-2 (мерозин) [15]. Мерозин является гетеродимерным белком ЭЦМ и встречается в скелетной мышце, коже и миелине. Характер наследования — аутосомно-рецессивный.

Клиническая картина варьирует в зависимости от полного или частичного дефицита мерозина [16]. Форма, сопровождаемая полным дефицитом, встречается в раннем возрасте (до рождения или в первые недели после рождения) и является крайне тяжелой, сопровождаемая гипотонией, нарушением сосания и глотания, дыхательными расстройствами. Гипотония и мышечная слабость носят системный характер, с преобладанием в аксиальной и поясной мускулатуре, в мышцах проксимальных отделов конечностей. Приобретение постуральных навыков отсрочено и ограничивается лишь относительно стабильным положением сидя. Помимо этого наблюдают распространенные суставные ретракции, нарушение физиологических изгибов позвоночника с выраженным гиперлордозом и сколиозом, а также высокий риск вывиха бедра. В первую декаду персистирует и нарастает рестриктивная дыхательная недостаточность. Нарушения питания комплексного генеза (слабость сосания/жевания, дисфункция кишечной моторики, дыхательная заинтересованность, ортодонтная патология) сопутствуют нарушению роста, гипо- и амиотрофиям, присутствующим почти во всех случаях.

При частичном дефиците мерозина степень выраженности заболевания зависит от степени недостаточности белка. Между классической формой с полным дефицитом мерозина и более легкими формами, когда первые признаки могут обнаруживаться на 2-м десятилетии жизни, наблюдается разнообразие клинических форм. При умеренной степени выраженности

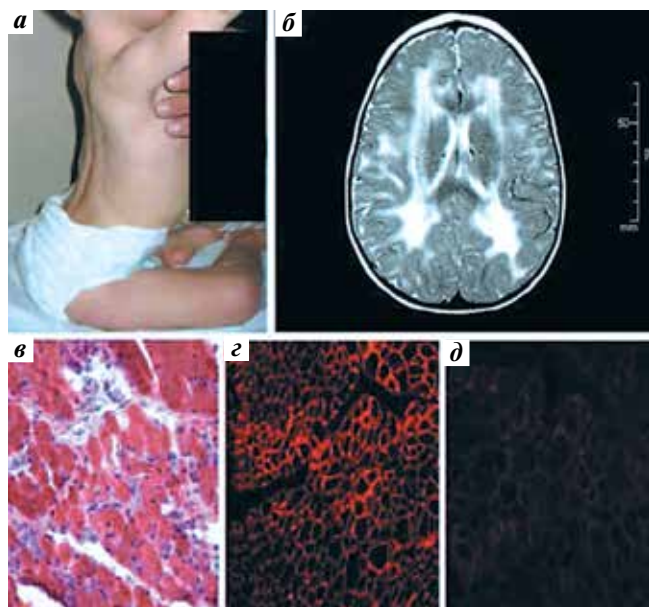


Рис. 2. MDC1A: а — фенотип ребенка 2 лет: гиперлордоз в положении сидя, выраженная слабость мышц передней стенки живота; б — МРТ головного мозга, аксиальный срез в T2: аномальный двусторонний гиперсигнал от белого вещества, распространяющийся от полушарий до субкортикальных зон; в — мышечный биоптат, окраска гематоксилин-эозином: признаки мышечной дистрофии с разнокалиберностью диаметра мышечных волокон, эндо- и перимизальный фиброз и адипоз; г, д — нормальное содержание спектрина (г) и дефицит мерозина (д), выявляемое при ИГХ-исследовании

расстройства дыхания и питания отсутствуют или минимальны. Симптоматика может быть ошибочной с доминирующими признаками ригидности позвоночника или вовлеченности поясной мускулатуры, позволяя тем самым рассматривать ее, как мышечную дистрофию Эмери – Дрейфуса или поясную мышечную дистрофию.

Независимо от степени выраженности дефицита мерозина при МРТ головного мозга в режиме T2 и FLAIR наблюдается диффузный гиперсигнал от субтенториального белого вещества [17]. Примерно в 5 % случаев подобная «лейкопатия» ассоциирована с полимикрогрией/агрией затылочной области или гипоплазией ствола и/или мозжечка. Когнитивное развитие не страдает за исключением случаев с морфологической церебральной аномалией. В то же время эпилепсия (сложные парциальные приступы, сопровождаемые или не сопровождаемые генерализацией) является более частым осложнением, особенно в случаях частичного дефицита мерозина. Электронейромиография и вызванные потенциалы выявляют признаки вовлеченности миелина центральной или периферической нервной систем, будучи клинически мало- или асимптомными. Присутствие мерозина в базальной мембране влияет на проницаемость капилляров миелина. В редких случаях была описана сердечная вовлеченность в виде умеренной гипокинезии левого желудочка, развившейся в течение 10 лет.

Диагностика MDC1A основывается на клинической картине, постоянной и выраженной гиперКФКемии (более 4 норм) и измененного магнитно-резонансного (МР) сигнала головного мозга (очевидного позднее 6-месячного возраста). Исследование мышеч-

ного биоптата выявляет классические признаки мышечной дистрофии и позволяет анализировать мерозин при помощи ИГХ-методов или Western-blot — анализа, используя 2 различных антитела для идентификации 2 фрагментов по 80 и 300 кДа. Исследование мерозина может также проводиться в каждом биоптате. При ранних, тяжелых формах дефицит мерозина абсолютный; в иных случаях — в той или иной мере частичный. Частичный (вторичный) дефицит может также наблюдаться при дистрогликанопатиях. Во всех случаях определяющим является молекулярное исследование гена *LAMA2*.

Болезнь Ульриха (UCMD)

Симптомокомплекс, описанный Ульрихом в 1930 г., представляет самую тяжелую форму коллагенопатии скелетной мускулатуры (рис. 3). Это, определенно, самая распространенная форма в Европе, частота ее встречаемости составляет около 20 % всех ВМД, она занимает 2-е место после ВМД Фукуямы в Японии [7, 18]. UCMD сопряжена с дефицитом коллагена VI типа. Последний является белковым гетеротримером, обязательным для функционирования ЭЦМ скелетной мышцы и кожи и состоящий из 3 цепей, сопряженных с 3 генами: *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Миопатия Бетлема (Bethlem myopathy), обнаруживаемая у взрослых, — аллельная форма UCMD, связанная с коллагеном VI типа, вследствие мутации одного из указанных генов, и представляющая специфический клинический спектр между 2 данными миопатиями [19]. Мутации гена *COL6* могут быть доминантными или рецессивными, что осложняет диагностику и генетическое консультирование [20].

Классическая **клиническая картина** может быть охарактеризована как дистальная гиперэластичность суставов, контрастирующая с ретракциями проксимальных и аксиальных суставов, часто достаточно ранними и прогрессирующими [20, 21]. Гипотония и ретракции могут наблюдаться с момента рождения, вызывая тортиколиз, вывихи тазобедренных суставов, врожденный кифоз. На первом году жизни часто отмечается постуральная неустойчивость и гипотония.

Гиперэластичность связок затрагивает преимущественно межфаланговые суставы и лодыжки. Также поражаются кожные покровы в виде гиперкератоза, поверхностного фолликулита и келоидных рубцов. Нередко выраженность гиперэластичности суставов и кожи в первые 2 года жизни служит основанием для диагностирования у пациента синдрома Эллера — Данло. Прогрессирование заболевания характеризуется неизбежным нарастанием аксиальных и проксимальных ретракций с утратой навыка самостоятельного передвижения, ригидностью позвоночника с кифозом и прогрессирующим сколиозом (часто требующего хирургического лечения), ортодонтными нарушениями, тяжелой рестриктивной дыхательной недостаточностью, обычно нарастающей на 2-м десятилетии жизни

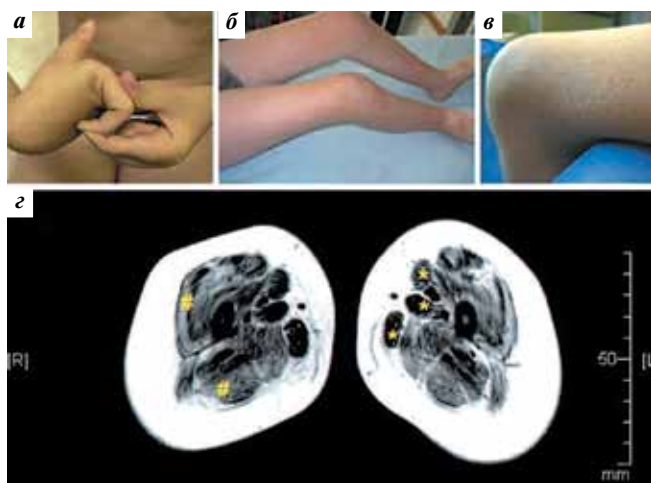


Рис. 3. UCMD: а — ретракции межфаланговых суставов; б — прогрессирующее, последовательное развитие ретракций мышц туловища, затем конечностей (сгибателей мышц бедер, голени и предплечий); в — тенденция к формированию гиперкератоза кожи с поверхностным фолликулитом; г — поперечный МРТ-срез мышц бедра в режиме T1: жировое замещение с преобладанием в задних и латеральных отделах, а также в дистальных отделах мышц (#); относительная сохранность передне-медиальной группы мышц (портняжная мышца, внутренние прямые и передние мышцы)

и требующей использования неинвазивной вентиляции. В зависимости от сохранности приобретенных двигательных навыков предложено подразделять пациентов на 3 группы по степени тяжести: пациенты, которые уже никогда не смогут ходить; пациенты, которые поздно приобретут навыки ходьбы, но в дальнейшем их утратят; пациенты, сохраняющие способность самостоятельной ходьбы в течение 20 и более лет [20].

Большинство больных UCMD поздно приобретают навык ходьбы и в последующем теряют его в подростковом возрасте. Некоторые пациенты отличаются специфическим морфотипом: округлое лицо, оттопыренные уши, слабость нижних век. Миокард и ЦНС при данной форме не страдают.

Диагноз UCMD можно заподозрить при наличии специфической прогрессирующей симптоматики. В отличие от MDC1A уровни КФК остаются нормальными или слегка повышенными.

МРТ мышц служит хорошим подспорьем при миопатиях, связанных с коллагеном VI типа. Так, выявляется специфический паттерн поражения в вовлеченных мышцах [22, 23].

В мышечном биоптате обнаруживаются разной выраженности неспецифические миопатические признаки: от минимальных до очевидного дистрофического паттерна.

Отсутствие или значимое снижение коллагена VI типа при ИГХ-исследовании — четкие, но непостоянные маркеры диагноза. Лучшим материалом для анализа коллагена VI типа является культура фибробластов, позволяющая исследовать секрецию данной молекулы, *a priori* нарушенной при миопатиях, связанных с *COL6* [19, 24]. В любом случае диагноз должен быть подтвержден при помощи генетического анализа. Наличие 3 вовлеченных генов, возможность доминантных и рецессивных мутаций для каждого из 3 генов затрудняют данный этап диагностики [20].

Вторичные дистрогликанопатии

Данную группу заболеваний, сведения о которых постепенно накапливаются в последние 10 лет, отличает высокая клиническая и генетическая гетерогенность (рис. 4). Относительная частота дистрогликанопатий в сравнении с другими ВМД постоянно нарастает. Так, они являются 2-й причиной ВМД в Европе с частотой 15 % [7]. Клиническая картина представляет собой разнообразие форм, начиная от мышечно-церебральных синдромов до «чистых» ВМД, а также включает поясные дистрофии разной степени выраженности и почти асимптомные гиперКФКемии [5, 12]. Общим звеном в патогенезе для всех перечисленных форм является нарушение гликозилирования α -дистрогликана. Альфа- и β -дистрогликаны — высокогликозилированные белки, закодированные одним геном. В скелетной мышце они расположены в базальной мембране и сарколемме мышечного волокна соответственно. Они играют важнейшую роль в сборке белков клеточной мембраны (ди-

строфина и саркогликанов) и их взаимодействии с внеклеточным матриксом посредством мерозина [25, 26]. Дистрогликаны также экспрессируются в головном мозге и глазах, где они участвуют в морфогенезе и миграции нейронов.

Диагностика вторичных дистрогликанопатий основывается на выявлении снижения гликозилирования α -дистрогликана с помощью ИГХ-методов и Western-blot-анализа. Сегодня в кодировании гликозилтрансферазы предполагается участие 16 генов. Первые 6 генов были открыты в 1998–2005 гг.: фукутин (ген *FKTN*) [27], О-манноза β 1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза 1 (ген *POMGnT1*) [28], фукутинсвязанный белок (ген *FKRP*) [29], О-маннозил-трансфераза 1 (*POMT1*) [30], О-маннозил-трансфераза 2 (*POMT2*) [31], длинный белок (*LARGE*) [32]. В 2009–2012 гг. было обнаружено участие 10 новых генов в формах заболевания, характеризующихся церебральными мальформациями, а также в ВМД без вовлеченности ЦНС и в поясно-конечностных мышечных дистрофиях (limb-girdle muscle dystrophy, LGMD), например в случае гена *ISPD* [33]. В данном случае речь идет о следующих генах и белках: долихилфосфат маннозилтрансферазы 2 (DPM2) [34], долихилфосфат маннозилтрансферазы 3 (DPM3) [35], долихилкиназа (DOLK) [36], домен изопреноид-синтазы (ISPD) [33, 37, 38], гликозил-трансферазаподобный

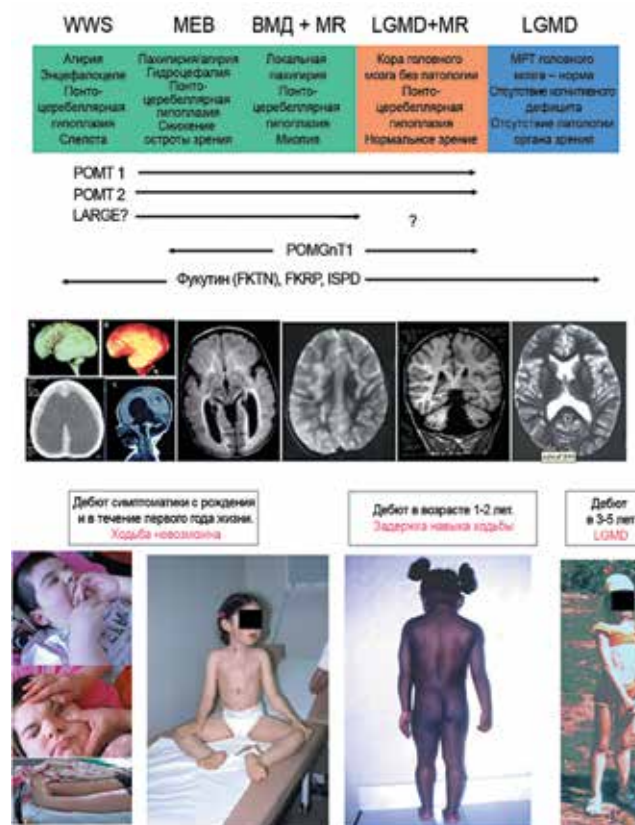


Рис. 4. Вторичные дистрогликанопатии. Клинический спектр мышечно-церебральных форм (WWS, MEB), ВМД с наличием или без когнитивного дефицита и LGMD

Классификация дистрогликанопатий на 7 групп была предложена группой исследователей под руководством F. Muntoni в 2007 г. на основании анализа 92 пациентов (табл. 2). Классификация основана на клинических критериях, миопатическом фенотипе (ВМД с дебютом до 6 мес или LGMD, манифестирующая после приобретения навыков ходьбы), а также выраженности ассоциированных структурных и функциональных церебральных аномалий [10]. Таким образом, были выделены: WWS и WWS-подобный синдром, соответствующие ВМД типа синдрома Уолкера — Варбурга (Walker-Warburg syndrome) с наиболее тяжелыми мальформациями большого мозга, мозжечка и глаз; MEB/FCMD-подобные синдромы, соответствующие ВМД типа болезни мышцы, глаза и головного мозга (Muscle-Eye-Brain) и болезни Фукуямы, для которых характерны менее тяжелые, чем в предыдущей группе, мальформации большого мозга, мозжечка и глаз, а некоторые дети способны отсроченно приобретать навыки ходьбы и произносить несколько слов; CMD—CRB, соответствующие специфическим ВМД с изолированным поражением мозжечка и когнитивным дефицитом; CMD—MR, соответствующие ВМД с интеллектуальным дефицитом в отсутствие морфологической церебральной аномалии, но с возможной микроцефалией и/или умеренной вовлеченностью белого вещества; CMD-no MR, соответствующие ВМД без когнитивных нарушений; LGMD—MR, объединяющие поясные дистрофии с интеллектуальной недостаточностью, порой сопровождаемой микроцефалией и/или умеренно выраженными аномалиями белого вещества; LGMD-no MR, соответствующая дистрофии поясов без интеллектуального дефицита и включающие LGMD2I и LGMD2L. OMIM упростило данную классификацию вторичных дистрогликанопатий до 3 фенотипов: тип А — ВМД с аномалиями головного мозга и глаз; тип В — ВМД с наличием ментальной задержки или без нее; тип С — мышечные дистрофии поясов (LGMD) с наличием ментальной задержки или без нее. Нумерация от 1 до 16 соответствует основным типам (А, В, С), характеризуя один из 16 известных генов и дополняя номенклатуру каждой группы.

Таблица 2. Клиническая классификация и основные характеристики вторичных дистрогликанопатий

Классификация Godfrey et al., 2007	Классификация OMIM	Церебральные мальформации	Мальформации мозжечка	Поражение глаз	Интеллектуальный дефицит	Тип миопатии
WWS и WWS-подобные	Тип А	Крайне тяжелые: — лиссэнцефалия — гидроцефалия — каллезные тельца	Крайне тяжелые: — гипоплазия — дисплазия + ствол мозга	Тяжелые: — врожденная катаракта — микрофтальмия — буфтальм	Тяжелый	ВМД
MEB/F-ВМД-подобные		Тяжелые: — пахирия (фронтально-парietальная) — полимикрогирия	Тяжелые: — гипоплазия — дисплазия +/- вовлеченность ствола мозга	Тяжелые и умеренные: — врожденная глаукома — прогрессирующая миопия — атрофия сетчатки — ювенильные катаракты	Тяжелый	ВМД
ВМД-CRB	Тип В	Нет	Тяжелые и умеренные: — церебеллярные кисты — гипоплазия — дисплазия	Нет	Тяжелый и умеренный	ВМД
ВМД-MR		Нет +/- умеренное поражение белого вещества	Нет	Нет	Тяжелый и умеренный: +/- микроцефалия	ВМД
ВМД-no MR		Нет	Нет	Нет	Нет	ВМД
LGMD-MR	Тип С	Нет +/- умеренное поражение белого вещества	Нет	Нет	Тяжелый и умеренный: +/- микроцефалия	LGMD
LGMD-no MR		Нет	Нет	Нет	Нет	LGMD

домен, содержащий белок 2 (*GTDC2*) [39], трансмембранный протеин 5 (*TMEM*) [40], β 1,3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза (*B3GALNT2*) [41], β 1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза 1 (*B3GNT1*) [42], GDP-манноза пирофосфорилаза В (*GMPPB*) [43], долихилфосфат маннозилтрансфераза 1 (*DPM1*) [44].

В случае дистрогликанопатий наследование мутаций происходит по аутосомно-рецессивному типу.

Клиническая картина вторичных дистрогликанопатий представлена широким спектром разнообразных форм. Они включают асимптомную гиперКФКемию, поясные дистрофии, «чистые» ВМД и мышечно-цере-

бральные симптомы (FCMD, MEB, WWS). Последние формы ассоциированы с разным уровнем аномалий нейрональной миграции (в частности, лиссэнцефалия 2-го типа), гидроцефалией, мальформациями ствола мозга и мозжечка, мальформациями глаза и, на втором плане, мышечной дистрофией. Первые мутации гликозилтрансфераз α -дистрогликана были выявлены в случаях с крайне тяжелыми поражениями. Первоначально мутации конкретного гена связывали с четко определенным клиническим синдромом. Таким образом, были обнаружены мутации гена фукутина при ВМД Фукуямы [27]; *POMT1* или *POMT2* — при WWS [30, 31], *POMGnT1* — при MEB [28], *FKRP* — при MDC1C и *LARGE* — при MDC1D [29, 32]. Проведенные в последние десятилетия исследования показали, что большинство из 16 известных генов могут быть ответственны практически за все фенотипы в клиническом спектре [5, 10, 33]. Наиболее часто описываются гены *FKRP*, *FKTN* и *ISPD*. Эти гены также могут вовлекаться как при самых тяжелых формах ВМД, сочетающихся с церебральными или окулярными мальформациями (WWS, MEB), при ВМД с церебеллярными кистами или без вовлеченности ЦНС, так и при поясных формах ВМД (LGMD2I и LGMD2M), а также при почти изолированных гиперКФКемиях [10, 33, 45]. Общими для всех дистрогликанопатий являются преимущественно проксимальная вовлеченность мышц конечностей, гипертрофия мышц разной степени выраженности, диффузная или затрагивающая лишь некоторые группы мышц. Двигательный дефицит у этих пациентов медленно нарастает и сопряжен с суставными ретракциями, постуральными нарушениями вследствие ригидности позвоночника. Также характерна рестриктивная дыхательная недостаточность, в отдельных случаях достигающая тяжелой степени. Часто выявляется кардиомиопатия, которую следует исключать на каждом осмотре. Возраст дебюта варьирует от антенатального до взрослого периода, но в строгих рамках ВМД гипотония, затруднение развития двигательных навыков или психомоторики отмечаются на первом году жизни. Степень инвалидизации варьирует от ограниченной до тяжелой и связана скорее с энцефалопатией и эпилепсией, чем непосредственно с мышечным поражением. Некоторые дети приобретают навыки ходьбы, но в последующем их утрачивают (чаще в подростковом возрасте), в ряде случаев дети так никогда и не могут научиться ходить. Независимо от наличия церебральных мальформаций или вовлеченности белого вещества головного мозга, в большом проценте случаев отмечен когнитивный дефицит в виде психомоторной задержки, в последующем может развиваться интеллектуальный дефицит разной степени выраженности с эпилептическим синдромом или без него.

Диагностика данной формы ВМД у новорожденного должна осуществляться в случае сочетания ги-

потонии, мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, мышцах сгибателей шеи, туловища, наличия гипертрофии мышц (порой едва различимой), тенденции к формированию ретракций и особенно при наличии трудностей пробуждения. При этом уровень КФК высокий или крайне высокий. При подозрении на дистрогликанопатию рекомендовано проведение МР-исследования головного мозга. У новорожденных, а также в антенатальный период дистрогликанопатия в первую очередь может проявляться патологией ЦНС [40]. Три основных типа аномалий должны наводить на мысль о ВМД типа дистрогликанопатии: нарушение формирования извилин головного мозга в сочетании с лиссэнцефалией 2-го типа (уплощение коркового рисунка), аномалии супратенториального белого вещества и мальформации задней черепной ямки (мозжечковые кисты, гипоплазия/дисплазия моста и/или мозжечка). Данные мальформации могут быть более или менее диффузными или фокальными, изолированными или соединенными между собой. Специфического паттерна поражения, выявляемого при МРТ мышц, для данных форм ВМД не описано. Во всех случаях показана биопсия мышц, при которой выявляются разные по выраженности дистрофические изменения мышечных волокон (вариабельность размеров волокон с наличием атрофированных или гипертрофированных мышечных волокон, скопление ядер, некрозы, фиброз и эндо- и перимизимальный адипоз). ИГХ-исследования и результаты Western-blot-анализа позволяют провести оценку относительного дефицита α -дистрогликана на фоне нарушений его гликозилирования. Речь может идти о трудно определяемом при ИГХ-исследовании частичном дефиците, который в лучшей степени определяется при помощи Western-blot-анализа, позволяющего количественно оценить содержание и размер белка. Также возможно определение более или менее значимого вторичного дефицита мерозина. Полученные данные, наряду с результатами биопсии, МРТ головного мозга и клинической картиной позволяют поставить вопрос о диагнозе дистрогликанопатии. Последним этапом в подтверждении и уточнении диагноза является выявление мутации в каждой аллели одного из 16 заинтересованных генов. Согласно самым последним работам, наиболее часто исследуются следующие гены (в порядке снижения значимости): *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP* и *ISPD* [11, 43], а также *FKTN* — у пациентов японского или азиатского происхождения [18]. Наличие или отсутствие, а также тип церебральной аномалии может, в свою очередь, подсказать, какой ген или гены следует изучить в первую очередь [10, 11]. До последнего времени генетический анализ был возможен лишь в 50 % случаев дистрогликанопатий (исследовались 6 известных на тот момент генов). Выявление 10 новых

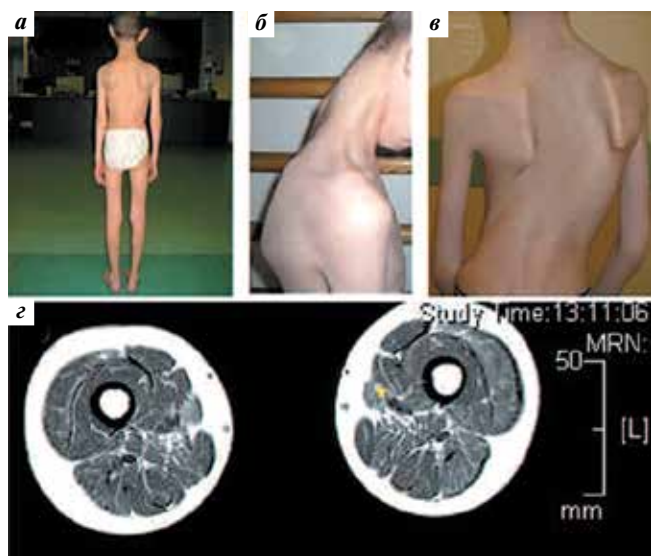


Рис. 5. RSMD1: а — общая фенотипическая субтильность и астеничность, контрастирующие с относительно сохранными двигательными возможностями; б — характерное нарастание ригидности позвоночника на шейно-грудном уровне; в — быстро прогрессирующий латеральный сколиоз; г — МРТ мышц, поперечный срез в режиме T1, выявляющая селективную вовлеченность портняжной мышцы (*)

генов должно увеличить продуктивность данного диагностического этапа.

ВМД с синдромом ригидного позвоночника 1-го типа (RSMD1)

ВМД с синдромом ригидного позвоночника — группа ВМД, очерченная клинически и генетически (рис. 5). Она характеризуется дефицитом селенопротеина N1 вследствие мутации в гене *SEPN1* [12]. Селенопротеин N1 — белок, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, чьи функции до конца не ясны. Предполагают, что он играет роль в защите клетки от оксидативного стресса. В противоположность сугубо специфичной клинической картине гистоморфологические характеристики мышцы могут отличаться значительным разнообразием и сближают эту группу ВМД с врожденными миопатиями. Типично наличие изменений, характерных для миопатии множественных центральных стержней [12]. Термин «селенопатия» часто используется для объединения этих разнообразных гистоморфологических форм, имеющих схожий клинический фенотип, в контексте мутаций гена *SEPN1*. Тип наследования в данном случае — ауто-сомно-рецессивный.

Клиническая картина, проявляющаяся в первое десятилетие жизни, обычно однотипна и характеризуется селективной и прогрессирующей ригидностью позвоночного столба и типичной патологией дыхательной системы [46, 47]. Гипотония и мышечная слабость преобладают в мышцах туловища, шеи и спины, наблюдаются уже с первого года жизни, но не препятствуют нормальному развитию двигательных навыков или в отдельных случаях приводят к небольшой задержке

в их освоении. Контрактуры суставов на данном этапе отсутствуют. В первые годы жизни слабость мышц шеи и спины значительно усугубляется и в возрасте 3—12 лет может стать причиной практически полной неподвижности вследствие ретракции параспинальных мышц-разгибателей. Пациенты не могут опустить на грудь голову, фиксированную в состоянии переразгибания. Это сопровождается гиперлордозом поясничного отдела с латеральным сколиозом и нарушением физиологического положения тазовых костей. Одновременно с этим проявляется специфическая дыхательная патология, неожиданная для пациентов с сохранными навыками ходьбы. Дыхательные нарушения связаны с цилиндрической формой грудной клетки и гипотрофией дыхательных мышц, что приводит к слабости диафрагмы и проявляется центральной ночной гиповентиляцией. В отсутствие вспомогательной ночной вентиляции дневная гиперкапния может приводить к цефалгиям, когнитивным нарушениям, вторичной сердечной недостаточности и даже летальному исходу. В течение первого года жизни наблюдают диффузные амиотрофии, контрастирующие с практически сохраненной мышечной силой, особенно в дистальных отделах. При этом существует паттерн распределения мышечной слабости и развития амиотрофий: вовлечение преимущественно аксиальной мускулатуры (поясов), мышц, приводящих бедро и портняжную мышцу; в дальнейшем присоединяется вовлеченность внутренней группы мышц бедра. Типичны также умеренная слабость мышц лица и гнусавый («носовой») оттенок голоса.

Диагностика заболевания основывается в первую очередь на специфической клинической картине, наблюдаемой на протяжении нескольких лет: выраженная ригидность позвоночника, значимая рестриктивная дыхательная патология с вовлечением диафрагмы, диффузные амиотрофии, контрастирующие с относительно сохраненной двигательной функцией [46, 47]. Синдром ригидного позвоночника — клинически гетерогенный симптомокомплекс, наблюдаемый при разных мышечных патологиях (ВМД, врожденные миопатии, мышечная дистрофия Эмери — Дрейфуса, ламинопатии и др.). При этом ВМД с ригидным позвоночником 1-го типа представляет собой избирательную цервико-аксиальную вовлеченность без существенных контрактур в конечностях, которые при других формах достаточно типичны. Для RSMD1 не характерна вовлеченность ЦНС или кардиомиопатия. Уровень КФК остается нормальным или слегка повышенным. В отличие от болезни Ульриха при данной форме МРТ мышц показывает характерное распределение изменений: отсутствие или минимальная вовлеченность заднелатеральной группы мышц бедер, в то время как в *m. sartorius*, не затронутой при болезни Ульриха, уже на ранних стадиях выявляются патологические изменения (см. рис. 5) [48]. При МРТ мышц всего тела

выявляется селективная атрофия грудино-ключично-сосцевидной мышцы [23]. В биоптате мышцы, особенно в первые годы жизни, не всегда обнаруживаются признаки мышечной дистрофии. В случаях обнаружения патоморфологические изменения носят неспецифический характер: признаки дистрофии с выраженным эндо- и перимизиальным фиброзом, особенно в параспинальных мышцах. Изменения могут соответствовать врожденной миопатии множественных центральных стержней, но также миопатии с врожденной диспропорцией калибра мышечных волокон, миопатии с тельцами Мэллори. Указанные гистологические различия обусловлены аллельными вариантами гена *SEPN1* при едином фенотипе. Специфический ИГХ-маркер для данной формы ВМД отсутствует. Подтверждение диагноза основывается исключительно на анализе гена *SEPN1* с выявлением патогенной мутации на каждом аллеле.

ВМД с мутацией гена *LMNA* (L-ВМД)

В 2008 г. идентифицирована форма ВМД (рис. 6), принадлежащая к ламинопатиям, вызванным мутацией гена *LMNA*, кодирующего ламины А/С [49]. Данные белки играют важную роль в построении ядерной оболочки посредством своей трехмерной структуры, а также в устройстве хроматина и регуляции транскрипции и репликации ДНК. Следствием мутаций ламин является разнообразие патологий, затрагивающих разные ткани изолированно или генерализованно (Emery-Dreifuss muscular dystrophy — EDMD1 и EDMD3, LGMD1B, CMD1A, CMT2B1, синдромы липодистрофий, синдромы раннего старения) [50, 51]. ВМД, связанные с патологией ламин А/С, — самые тяжелые формы из клинического спектра ламинопатий скелетной мышцы. Все описанные на сегодняшний день L-ВМД связаны с доминантными мутациями *de novo* гена *LMNA*.

Клиническая картина представлена 2 формами в зависимости от выраженности симптомов [49–51]. В слу-



Рис. 6. L-ВМД: ВМД вследствие мутации гена *LMNA*. Определяется характерная «свисающая голова», гиперлордоз и уплощение грудной клетки

чае самой тяжелой формы симптомы болезни наблюдаются с рождения с минимальным набором спонтанных движений и крайне ограниченными поструральными и двигательными навыками. У другой группы пациентов заболевание манифестирует на 1-м или 2-м году жизни. Первоначально наблюдается формирование поструральных и двигательных навыков практически как у здорового ребенка данного возраста: появляется способность держать голову, сидеть, а в некоторых случаях — самостоятельная ходьба. На 1–2-м годах жизни у детей появляется выраженная слабость мышц шеи по типу «свисающей головы». Они не способны вертикально удерживать голову и ползать, но могут садиться и ходить. Течение заболевания — медленно прогрессирующее на протяжении первой декады жизни и проявляется нарастающей слабостью аксиальной мускулатуры с гиперлордозом поясничного отдела, проксимальной слабостью верхних конечностей и дистальной слабостью в ногах. Развивается ригидность позвоночника, ассоциированная с суставными ретракциями преимущественно в нижних конечностях, в частности ахилловых сухожилий. В отличие от классической формы мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса при L-ВМД локтевые суставы остаются сохраненными. Во всех случаях наблюдают прогрессирующую рестриктивную дыхательную недостаточность и уплощенную за счет гипотрофии мышц грудную клетку. Применение продолжительной вспомогательной дыхательной вентиляции обязательно с 2-летнего возраста при тяжелых, неонатальных формах и в течение первых 2 десятилетий жизни при более мягких формах по типу «свисающей головы». Поражение миокарда встречается редко и наблюдается у детей первых лет жизни с тяжелой формой заболевания. В первую очередь речь идет о нарушениях ритма и внезапной сердечной смерти, описанных у детей раннего возраста. Как и при других мышечных ламинопатиях, существует высокий риск манифестации сердечной патологии по мере прогрессирования заболевания в первые десятилетия жизни (нарушения ритма и проводимости, кардиомиопатия), что требует динамического контроля. У пациентов с L-ВМД часто наблюдается диффузное отсутствие подкожной жировой ткани в рамках липодистрофии, обнаруживаемой при МРТ-исследовании. Ни в одном из описанных случаев в статусе нет признаков поражения ЦНС. Единственный описанный случай с локально повышенным, неспецифическим МР-сигналом белого вещества мозга был асимптомным [52].

Диагноз L-ВМД можно предположить при наличии специфической клинической картины: неонатальная форма с практически полной обездвиженностью или синдром «свисающей головы» в первые 2 года жизни. Повышение КФК достаточно вариабельно, но, как правило, в пределах 3–4 норм [49]. МРТ всего тела у детей с тяжелой неонатальной формой L-ВМД выявляет жировую инфильтрацию и диффузную атрофию, затрагивающую поясничные мышцы, мышцы

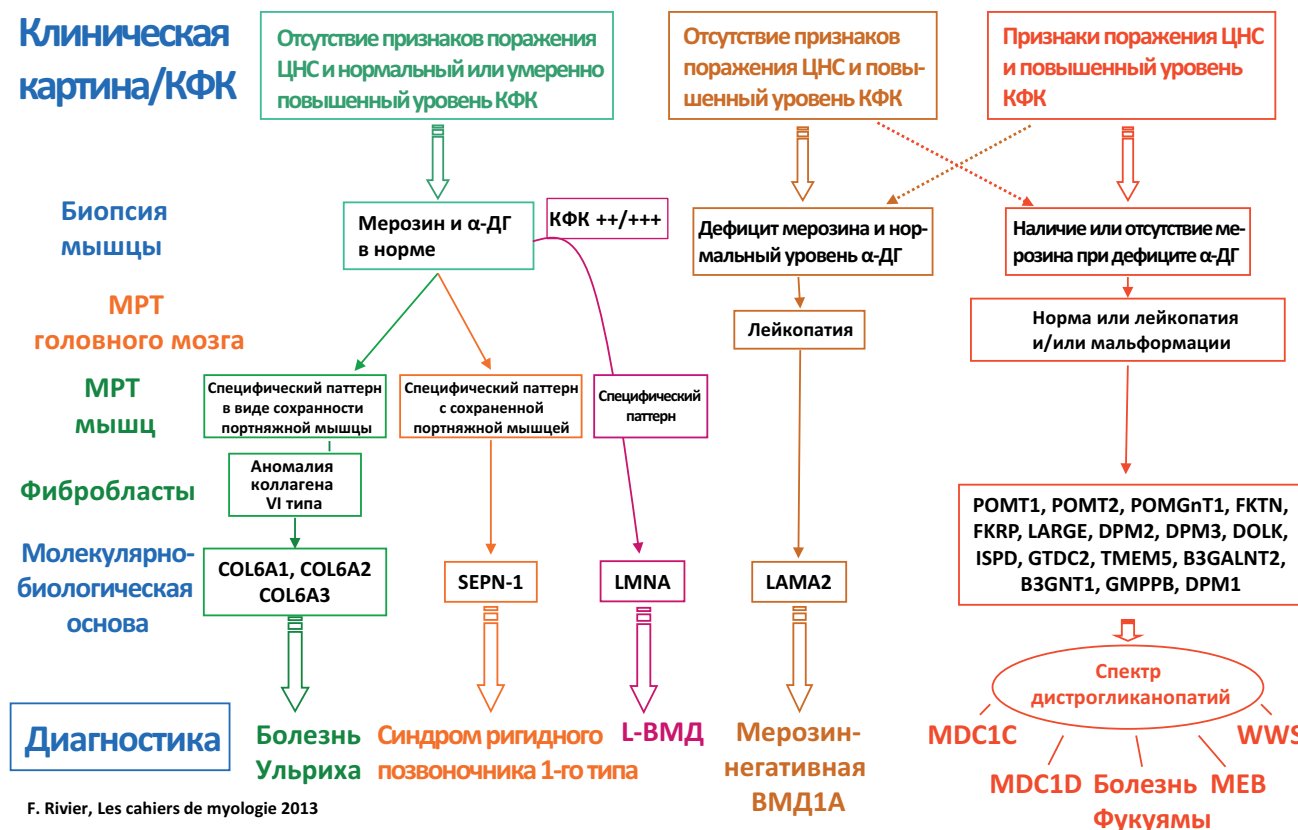


Рис. 7. Диагностический алгоритм при ВМД. Цветные стрелки соответствуют изображенным на рис. 1 белкам

предплечья, шеи и головы. При менее тяжелых формах обнаруживается специфичный для ламинопатий паттерн поражения в нижних конечностях, затрагивающий латеральные широкие мышцы бедра, медиальные головки икроножных мышц [23, 53]. Патогистологическое исследование приблизительно в 50 % случаев выявляет признаки дистрофии, а в остальных случаях изменения минимальны или отсутствуют. ИГХ-исследование ламин А/С не помогает в постановке диагноза. Уровень мерозина и коллагена VI типа в норме; возможно непостоянное выявление α -дистрогликана и аномальных скоплений кальпаина-3. Недавно описана семья, в которой 2 детей страдают L-ВМД, связанной с доминантной мутацией с типом трансмиссии зародышевым мозаицизмом. Выявление повторных случаев болезни в 1 семейной группе (фратрии) с наличием близкородственного брака предполагает ауто-сомно-рецессивный тип наследования [54]. Диагноз L-ВМД должен быть подтвержден обнаружением патогенной мутации в гене *LMNA*.

Стратегия постановки диагноза

Разнообразие форм ВМД требует разработки тщательного диагностического алгоритма (рис. 7). Знание «красных флажков» и клинических особенностей разных форм ВМД обязательно для выбора верного диагностического алгоритма, позволяющего не только

подтвердить диагноз ВМД, но и уточнить его тип и молекулярный механизм развития. Знание течения заболевания также необходимо для диагностики ВМД. Некоторые клинические признаки или данные лабораторно-инструментальных исследований (включая полученные в ходе МРТ или мышечной биопсии) могут определяться или видоизменяться на протяжении нескольких лет и становятся информативными лишь спустя годы. В связи с тем, что симптомы, позволяющие заподозрить ВМД (гипотония, задержка приобретения постуральных и двигательных навыков, нарушения акта сосания и глотания, дыхательная патология, ортопедические расстройства и др.), характерны и для других нервно-мышечных заболеваний, рекомендуется проводить дифференциальный диагноз целого ряда патологических состояний: врожденная болезнь Штейнберта, детские спинальные амиотрофии, врожденные миастенические синдромы, болезнь Помпе, врожденные миопатии, перекрестные с ВМД. Повышение уровня КФК при соответствующей клинической картине часто считается достаточным основанием для диагноза ВМД, однако такое сочетание может встречаться и при болезни Помпе, и в некоторых случаях спинальных амиотрофий (при уровне КФК не выше 1000 Ед/л).

Для диагностики ВМД при соответствующей клинической картине можно схематично выделить 3

основных алгоритма, основанных на использовании 2 рутинных показателей — наличия или отсутствия клинических признаков поражения ЦНС и уровня КФК.

Отсутствие клинических признаков вовлеченности ЦНС при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК

В данной ситуации следует рассматривать 2 основных диагноза: болезнь Ульриха или синдром ригидного позвоночника 1-го типа, при которых прогрессирование заболевания проявляется в первую очередь нарастанием ограничения подвижности позвоночного столба. Гиперэластичность в дистальных отделах, контрастирующая с нарастающими ретракциями основных суставов конечностей, ориентирует в сторону болезни Ульриха. Преобладание поражения шейно-грудного отдела позвоночника характерно для RSMD1. Наличие L-ВМД также не следует упускать из виду, однако, как правило, в случае последнего диагноза уровень КФК должен быть значимо повышен. МРТ мышц выявляет разный паттерн поражения при всех упомянутых диагнозах, и проводить исследование рекомендуется до биопсии, несмотря даже на то, что на ранних стадиях результаты могут быть неинформативными. Выбор и необходимость биопсии мышцы или кожи следует обсуждать перед проведением молекулярного исследования. В случае соответствия клинической картины и данных МРТ болезни Ульриха, рекомендовано проведение биопсии кожи для исследования секреции коллагена VI типа в культуре фибробластов, которое более показательнее, чем анализ биоптата мышцы. Данный этап диагностики является обязательным в связи с трудностями анализа и интерпретации 3 известных сегодня генов *COL6* [20]. В случае если клиническая картина соответствует диагнозу RSMD1 или L-ВМД, анализ генов *SEPN* и *LMNA* может быть проведен без мышечной биопсии, особенно если МРТ подтверждает данные клинической картины.

Отсутствие клинических признаков поражения ЦНС при значимом повышении уровня КФК

В этом случае в первую очередь необходимо исключить MDC1A или, что встречается существенно

реже, дистрогликанопатию и ламинопатию. Для MDC1A характерно очень раннее развитие амиотрофий. Напротив, при дистрогликанопатиях наблюдают умеренную гипертрофию мышц, в частности икроножных. Очень раннее развитие акинезии или более позднее появление «свисающей головы» типично для L-ВМД. В подобной ситуации в обязательном порядке следует проводить биопсию мышцы с целью анализа мерозина и α -дистрогликана. Выбор молекулярного исследования определяется результатами данного анализа. Несмотря на отсутствие симптомов вовлеченности ЦНС, для исключения лейкопатии и/или мальформаций (коры или мозжечка), которые могут протекать асимптомно, особенно у грудничков, в большинстве случаев необходимо проводить МРТ головного мозга. При подозрении на тяжелую форму ламинопатии (L-ВМД) целесообразно МРТ-исследование мышц.

Поражение ЦНС при значимом повышении уровня КФК

Наиболее вероятный диагноз в данном случае — дистрогликанопатия. Некоторые случаи MDC1A могут также включать симптомы поражения ЦНС (когнитивные нарушения, эпилепсия). В указанных случаях целесообразно проводить МРТ головного мозга. Если результаты биопсии мышц соответствуют дистрогликанопатии, следует последовательно проводить анализ генов, вовлеченных в развитие вторичных дистрогликанопатий.

Кардиологическое обследование и оценку дыхательной системы при ВМД следует проводить регулярно не только в рамках оценки динамики заболевания, но и на диагностическом этапе. Наличие кардиомиопатии в большей степени соответствует дистрогликанопатии или ламинопатии (L-ВМД). Нарушения ритма сердца и/или проводимости, чаще отсроченных по сравнению с первыми признаками заболевания, характерны для ламинопатий. Данные нарушения требуют систематического контроля в ходе прогрессирования L-ВМД. В случае RSMD1 наблюдается тяжелое и специфическое поражение дыхательной системы в виде слабости диафрагмы и центрального апноэ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sparks S., Quijano-Roy S., Harper A. et al. Congenital muscular dystrophy overview in: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. Gene reviews. 1993–2001.
2. Muntoni F., Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscul Disord 2004;14(10):635–49.
3. Sparks S.E., Escolar D.M. Congenital muscular dystrophies. Handb Clin Neurol 2011;101:47–9.
4. Mercuri E., Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. Ann Neurol 2012;72(1):9–17.
5. Godfrey C., Foley A.R., Clement E. et al. Dystroglycanopathies: coming into focus. Curr Opin Genet Dev 2011;21(3):278–85.
6. Mathews K.D., Stephan C.M., Laubenthal K. et al. Myoglobinuria and muscle pain are common in patients with limb-girdle muscular dystrophy 21. Neurology 2011;76(2):194–5.
7. Clement E.M., Feng L., Mein R. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. Neuromuscul Disord 2012;22(6):522–7.
8. Hayashi Y.K., Chou F.L., Engvall E. Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. Nat Genet 1998;19(1):94–7.
9. Hara Y., Balci-Hayta B., Yoshida-Moriguchi T. A dystroglycan mutation associated with limb-

- girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364(10):939–46.
10. Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130(10):2725–35.
 11. Mercuri E., Messina S., Bruno C. et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: a population study. *Neurology* 2009;72(21):1802–9.
 12. Ferreira A., Quijano-Roy S., Pichereau C. et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimimic disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):739–49.
 13. Mitsuhashi S., Ohkuma A., Talim B. et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet* 2011;88(6):845–51.
 14. Tomé F.M., Evangelista T., Leclerc A. et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III* 1994;317(4):351–7.
 15. Helbling-Leclerc A., Zhan X., Topaloglu H. et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (*LAMA2*) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 1995;11(2):216–8.
 16. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H. et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with *LAMA2* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20(4):241–50.
 17. Lamer S., Carlier R.Y., Pinard J.M. et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. *Radiology* 1998;206(3):811–6.
 18. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69(10):1035–42.
 19. Allamand V., Briñas L., Richard P. et al. ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? *Skelet Muscle* 2011;1:30.
 20. Briñas L., Richard P., Quijano-Roy S. et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 2010;68(4):511–20.
 21. Nadeau A., Kinali M., Main M. et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2009;73(1):25–31.
 22. Mercuri E., Lampe A., Allsop J. et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):303–10.
 23. Quijano-Roy S., Avila-Smirnow D., Carlier R.Y. et al. Whole body muscle MRI protocol: pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012;22.
 24. Hicks D., Lampe A.K., Barresi R. et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology* 2008;70(14):1192–9.
 25. Moore C.J., Winder S.J. The inside and out of dystroglycan post-translational modification. *Neuromuscul Disord* 2012;22(11):959–65.
 26. Wells L. The o-mannosylation pathway: glycosyltransferases and proteins implicated in congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem* 2013;288(10):6930–5.
 27. Kobayashi K., Nakahori Y., Miyake M. et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;394(6691):388–92.
 28. Yoshida A., Kobayashi K., Manya H. et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, *POMGNT1*. *Dev Cell* 2001;1(5):717–24.
 29. Brockington M., Blake D.J., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1198–209.
 30. Beltrán-Valero de Bernabé D., Currier S., Steinbrecher A. et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;71(5):1033–43.
 31. van Reeuwijk J., Janssen M., van den Elzen C. et al. *POMT2* mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2005 Dec;42(12):907–12.
 32. Longman C., Brockington M., Torelli S. et al. Mutations in the human *LARGE* gene cause *MDC1D*, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003;12(21):2853–61.
 33. Cirak S., Foley A.R., Herrmann R. et al. *ISPD* gene mutations are a common cause of congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 2013;136(Pt1):269–81.
 34. Barone R., Aiello C., Race V. et al. *DPM2*-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol* 2012;72(4):550–8.
 35. Lefeber D.J., de Brouwer A.P., Morava E. et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to *DOLK* mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PloS Genet* 2011;7(12).
 36. Lefeber D.J., Schönberger J., Morava E. et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit *DPM3* bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet* 2009;85(1):76–86.
 37. Willer T., Lee H., Lommel M. et al. *ISPD* loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nat Genet* 2012;44(5):575–80.
 38. Roscioli T., Kamsteeg E.J., Buysse K. et al. Mutations in *ISPD* cause Walker-Warburg syndrome and defective glycosylation of alpha-dystroglycan. *Nat Genet* 2012;44(5):581–5.
 39. Manzini M.C., Tambunan D.E., Hill R.S. et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify *GTDC2* mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;91(3):541–7.
 40. Vuillaumier-Barrot S., Bouchet-Séraphin C., Chelbi M. et al. Identification of mutations in *TMEM5* and *ISPD* as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1135–43.
 41. Stevens E., Carss K.J., Cirak S. et al. Mutations in *B3GALNT2* cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013;92(3):354–65.
 42. Buysse K., Riemersma M., Powell G. et al. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (*B3GNT1*) cause Walker-Warburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2013;22(9):1746–54.
 43. Carss K.J., Stevens E., Foley A.R. et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):29–41.
 44. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A. et al. Congenital disorder of glycosylation due to *DPM1* mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3):345–51.
 45. Vuillaumier-Barrot S., Quijano-Roy S., Bouchet-Séraphin C. et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009;19(3):182–8.
 46. Schara U., Kress W., Bönnemann C.G. et al. The phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):224–30.
 47. Scoto M., Cirak S., Mein R. et al. *SEPN1*-related myopathies: clinical course in a large cohort of patients. *Neurology* 2011;76(24):2973–8.
 48. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J. et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(2):433–40.
 49. Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bönnemann C.G. et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64(2):177–86.
 50. Ben Yaou et al. *Les Cahiers de myologie*. 2010(3):24–33.
 51. Bonne G., Quijano-Roy S. Emery–Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1367–76.

52. Hattori A., Komaki H., Kawatani M. et al. A novel mutation in the *LMNA* gene causes congenital muscular dystrophy with dropped head and brain involvement. *Neuromuscul Disord* 2012;22(2):149–51.

53. Mercuri E., Clements E., Offiah A. et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement in muscular dystrophies with rigidity of the spine. *Ann Neurol* 2010;67(2):201–8.

54. Makri S., Clarke N.F., Richard P. et al. Germinal mosaicism for *LMNA* mimics autosomal recessive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(1):26–8.

Книжная новинка

«Наследственная патология органа зрения»

О.В. Хлебниковой, Е.Л. Дадали

(под редакцией академика РАМН Е.К. Гинтера)



В книге ведущих научных сотрудников ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН «Наследственные заболевания органа зрения» О.В. Хлебниковой, Е.Л. Дадали (под редакцией академика РАМН Е.К. Гинтера) представлен обзор всей наследственной патологии органа зрения, основанный на серии собственных наблюдений авторов и мировом опыте. Дано четкое определение моногенной офтальмопатологии, отражены ее основные эпидемиологические показатели. Впервые публикуются современные представления об этиологии, клинике, диагностике, новых возможностях профилактики всех наследственных заболеваний глаз. Подробно разобраны этиологические причины, проведено детальное описание клинических и параклинических признаков отдельных клинко-генетических единиц патологии. Основываясь на данных клинко-генетических корреляций, авторы разработали алгоритмы ДНК-диагностики наиболее тяжелых форм наследственных заболеваний глаз. Атлас клинко-генетических форм наследственных заболеваний глаз дополнен указателем наследственных заболеваний глаз по признакам, что позволяет начинающим специалистам установить клинко-генетическую форму заболевания.

Для удобства поиска клинко-генетического варианта наследственных заболеваний органа зрения материал объединен на основании преимущественной топографии поражения различных структур глаза. Выделено девять основных групп моногенных заболеваний и врожденных пороков развития

отдельных структур глаза: придаточного аппарата глаза, глазного яблока, роговицы, хрусталика, сосудистой оболочки, сетчатки, зрительного нерва, а также наследственные глаукомы.

Издание будет интересно широкому кругу специалистов: офтальмологам, врачам-генетикам, биологам, – и может стать новым образовательным проектом для врачей в рамках глобальной инициативы по профилактике слепоты ВОЗ и Международного агентства по профилактике слепоты – «Видение 2020: право на зрение».

Книгу можно заказать и приобрести в издательстве «Авторская академия»,

по электронной почте smirnova-ov@yandex.ru

или по телефону 8(985)170-38-74

Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему

Н.А. Шнайдер¹, В.А. Шнайдер²

¹ Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»;

² отделение анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASchnaider@yandex.ru

В лекции освещена краткая история изучения вопросов этиологии и патогенеза одного из наиболее драматических осложнений общей анестезии — злокачественной гипертермии (синдрома Икара). Подчеркнута важность междисциплинарного подхода к разработке методов профилактики и лечения этого фармакогенетического состояния в практике невролога и анестезиолога.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, история, генетика, нейромышечные болезни, анестезиология

Malignant hyperthermia (Icarus syndrome): new view on the old problem

N.A. Shnayder¹, V.A. Shnayder²

¹ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Postgraduate Education Institute, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology;

² Krasnoyarsk Regional Hospital, Division of Anaesthesiology and Rheumatology

In the lecture shot history of research of etiology and pathogenesis of more dramatic complication of general anaesthesia — malignant hyperthermia — are presented. Importance of the interdisciplinary approach to working out of methods of preventive maintenance and treatment of it pharmacogenetics conditions in practice of the anaesthesiologist is underlined.

Key words: malignant hyperthermia, history, genetics, neuromuscular disorders, anaesthesiology.

Дефиниция

Злокачественная гипертермия (ЗГ; *эпоним*: синдром Икара) — наследственное заболевание человека с неполной пенетрантностью (степенью проявления гена в признаке) и вариабельной экспрессивностью (степенью тяжести наследственной патологии у больных с одинаковым генотипом). Это фармакогенетическое гиперметаболическое состояние скелетной мускулатуры у предрасположенных (чувствительных) пациентов в ответ на общую анестезию (ОА) с использованием ингаляционных анестетиков и миорелаксантов (сукцинилхолина) [1]. Ниже приведены критерии диагностики (клиническая характеристика — манифестация) злокачественной гипертермии (M.G. Larach et al., 1994; H. Rosenberg et al., 2002).

- Респираторный ацидоз — повышение CO_2 в конце выдоха > 55 мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.
- Нарушение сердечного ритма — необъяснимая синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.
- Метаболический ацидоз — дефицит оснований > 8 ммоль/л, $\text{pH} < 7,25$.
- Мышечная ригидность — генерализованная ригидность, выраженная ригидность жевательных мышц.
- Рабдомиолиз — повышение концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке крови > 20000 Ед/л, моча

цвета кока-колы, миоглобин в моче или сыворотке, повышение уровня ионов калия в плазме крови > 6 ммоль/л.

- Быстрое повышение температуры тела $> 38,8$ °C.
- Другие — снижение выраженности симптоматики ЗГ после введения дантролена, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови в ранний послеоперационный период.
- Семейный анамнез — аутосомно-доминантный тип наследования.

Термин «фармакогенетический синдром» по отношению к ЗГ используется в силу наличия генетически обусловленной (как правило, наследуемой по аутосомно-доминантному типу) повышенной чувствительности мышечной ткани пациентов к действию ряда средств для ОА, т.е. для развития ЗГ необходимо как минимум 2 фактора: нарушенный метаболический статус скелетных мышц вследствие наследования аномального (мутантного) гена (генов) и влияние триггерных агентов ОА (или «триггеров») [2–5].

Краткая история

Первые случаи ЗГ были описаны в 1960 г. австралийскими терапевтами M.A. Denborough и R.R. Lovell в письме редактору журнала «Lancet» как случай интраопера-

ционной гипертермии у 21-летнего студента, оперированного по поводу перелома большеберцовой кости в клинике Мельбурна (Австралия). Молодой человек был встревожен и не давал согласие на использование ОА. Он утверждал, что 10 из 24 его родственников погибли во время или после проведения ОА на фоне развития тяжелой лихорадки. Анестезиолог побеседовал с больным и его матерью, после чего рекомендовал им не волноваться, потому что планировалось применение нового ингаляционного анестетика, который по химическому составу отличался от диэтилового эфира, использовавшегося ранее при проведении ОА погибшим родственникам пациента. Однако интраоперационно, через 10 мин после начала галотановой анестезии, температура тела пациента резко увеличилась до гектических цифр (до 106 °F), развились желудочковая тахикардия и артериальная гипотония. На теле больного появились бледные и синюшные пятна. Его кожа была горячей и влажной (потной). Анестезиолог остановил галотановую анестезию, обложил пациента пакетами со льдом, но у пациента развилось коматозное состояние с глубоким угнетением уровня сознания. Анестезиолог успешно реанимировал этого молодого человека, который стал первым членом своего многочисленного семейства, пережившим ЗГ. Позже этот пациент вновь обратился клинику с другой проблемой, требующей хирургического вмешательства на нижних конечностях. На сей раз анестезиолог использовал спинальную анестезию, которая не причинила никакого вреда. Операция прошла успешно.

Заинтригованные коллеги — австралийские терапевты M.A. Denborough и R.R. Lovell — провели клинко-генеалогический анализ родословной молодого человека и показали, что это анестезиологическое осложнение имело аутосомно-доминантный тип наследования, т.е. болезнь, обусловленная мутацией одного гена, передавалась по вертикали с высоким генетическим риском — 50 % — всем детям (рис. 1). Двумя годами позже они публикуют в «Британском журнале анестезиологии» оригинальную статью, описывающую этого пациента и членов его семьи, у которых были летальные осложнения ОА. Авторы пришли к заключению: «... природа этой наследственной аномалии не известна» [6, 7].

В течение последующих лет были описаны тысячи случаев ЗГ в разных странах и на разных континентах, среди которых первые описания семей с предрасположенностью к злокачественной гипертермии (ПЗГ) были из Австралии, Канады и Северной Европы [8, 9]. Таким образом, в 1960 г. анестезиологи впервые узнали о наследственно обусловленном патологическом состоянии скелетной мускулатуры человека, известном в настоящее время как ЗГ (синдром Икара).

В то же время появилось огромное количество вопросов, на которые в 60-е года XX в. не было ответов. Как предсказать в предоперационном периоде, почему и у кого из молодых соматически здоровых пациентов

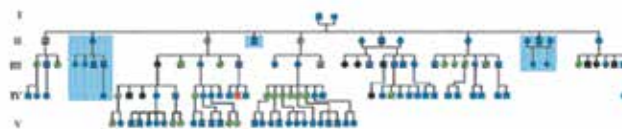


Рис. 1. Генеалогическое дерево семьи 21-летнего студента, оперированного по поводу перелома большеберцовой кости в клинике Мельбурна (Австралия) [7]. Молодой человек (пробанд) обозначен красным квадратом. Цветные квадраты и кружки обозначают исход общей анестезии: черные — человек умер, зеленый — человек выжил. Голубые кружки и квадраты, а также члены семьи, заключенные в светло-голубое поле, — индивидуумы, которые никогда не подвергались влиянию общей анестезии. Семь членов родословной в 3-м поколении и 3 члена в 4-м поколении умерли во время общей анестезии от злокачественной гипертермии. У 26 членов родословной, помимо пробанда, не развилась злокачественная гипертермия во время общей анестезии (зеленые кружки и квадраты). Характер наследования предрасположенности к злокачественной гипертермии в этой семье расценен как аутосомно-доминантный

интраоперационно разовьется ЗГ? Какие средства для анестезии могут провоцировать развитие ЗГ? Если врач-анестезиолог диагностирует ЗГ достаточно рано, как помочь пациенту? Какие лекарственные препараты могут снизить летальность от ЗГ? Почему обычная анестезия вызывает длительное сокращение (ригидность) скелетной мускулатуры и грубые нарушения метаболизма?

В конечном счете поиск ответов на поставленные перед анестезиологами вопросы зашел в тупик и был назван «кризисом в анестезиологии». Однако исследования фундаментальных медицинских наук (генетики, биохимии, патофизиологии) помогли найти выход, казалось бы, из тупиковой ситуации. Далее мы хотим продемонстрировать, что наиболее важные фундаментальные и клинические успехи в области изучения ЗГ были достигнуты, потому что академические, клинические и фармацевтические исследовательские группы во всем мире работали вместе.

В 1967 г. в США специалисты по органической химии H.R. Snyder и коллеги синтезировали новый класс препаратов, включая дантролен (рис. 2), которые купировали мышечную контрактуру (ригидность) в эксперименте на модели анестезированных кошек [10].

В 1968 г. в Южной Африке анестезиологи G.G. Hargison и соавт. при проведении опытов по пересадке печени случайно обнаружили, что свинья Лэндгеса (Landrace pig) может служить экспериментальной моделью для изучения патогенеза ЗГ, разработки методов и оценки эффективности различных методов терапии этого потенциально фатального осложнения общей анестезии

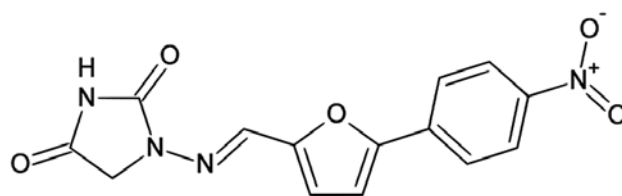


Рис. 2. Химическая формула дантролена: $C_{14}H_{10}N_4O_5$



Рис. 3. «Метаболический шторм», запускаемый анестетиками при ЗГ

[11]. История была следующей: авторы в лаборатории проводили исследования по пересадке печени, однако первая же экспериментальная свинья Лэндреса умерла прежде, чем ей пересадили печень, в состоянии ингаляционной анестезии галотаном. Следующие 5 экспериментальных свиней также погибли в условиях галотановой анестезии. Почему галотан, широко применявшийся в анестезиологической практике в 1968 г., приводил к внезапной смерти свиней? Мультидисциплинарная исследовательская группа анестезиологов, хирургов, терапевтов и врачей лабораторной диагностики прервала эксперименты по трансплантации печени, чтобы выяснить этиологию и патогенез этого летального осложнения ОА. Авторы обнаружили, что некоторые средства для ОА (галотан, хлороформ, сукцинилхолин) вызывали «истинный метаболический шторм» (рис. 3) у погибших свиней. При этом у животных быстро развивались нарушения сердечного ритма, тахипноэ, напряжение скелетной мускулатуры, синюшные пятна на коже и быстрое повышение температуры тела. Прежде чем животные умирали с «суровым» выражением на морде и трупоподобной ригидностью скелетной мускулатуры, в их мышцах резко истощались запасы аденозинтрифосфата, а во внеклеточное пространство выбрасывалось огромное количество молочной кислоты и калия, что приводило к остановке сердца. Это патологическое состояние напоминало клиническую картину сходного интраоперационного осложнения у людей, поэтому ученые стали использовать свинью Лэндреса как экспериментальную модель для исследования ЗГ человека (рис. 4).

Зачем была нужна животная модель ЗГ? Поскольку это потенциально фатальное осложнение ОА развивалось у людей намного реже (приблизительно 1 случай на 14 тыс. общих анестезий), исследователям требовалось много времени, чтобы изучить различные виды лечения у людей в критическом состоянии. Кроме того, работая с животной моделью, можно было диагностировать ЗГ как на ранних стадиях развития патологического каскада реакций, так и в процессе нарастания клинической симптоматики. Наконец, в эксперименте

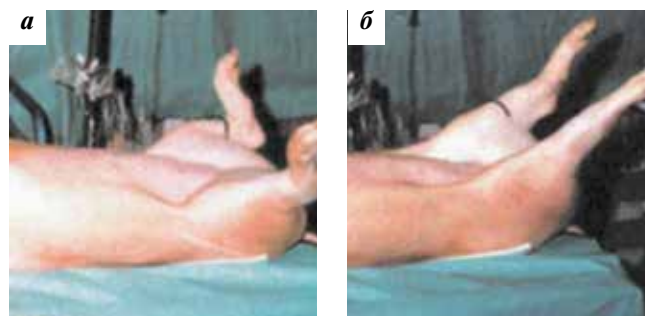


Рис. 4. Этапы развития злокачественной гипертермии у свиньи Лэндреса под влиянием триггерных агентов в экспериментах Харрисона [12]: а — релаксация скелетных мышц животного перед введением триггерных агентов; б — генерализованная мышечная ригидность после введения триггерных агентов

можно было прекращать введение анестетиков немедленно. Это открытие имеет большую значимость для науки и в настоящее время, потому что, используя этот подход, клиницисты могут найти способы снижения высокой (80 % и более) госпитальной летальности людей, перенесших эпизод ЗГ.

В 1969 г. молекулярный биолог Н.Е. Huxley и физиолог А.Ф. Huxley предложили актин-миозиновую теорию сокращения мышечного волокна (рис. 5) [13]. В 1970 г. в Канаде анестезиолог В.А. Britt и фармаколог W. Kalow впервые проанализировали случаи развития ЗГ в «восприимчивых» семьях из США и Канады, показали наследственный характер этого потенциально фатального осложнения ОА и предложили использовать клинико-генеалогический анализ (метод родословных) для внедрения в анестезиологическую клиническую практику в целях определения пациентов группы риска и профилактики развития эпизодов ЗГ при применении некоторых средств для ОА [14]. В 1970–1971 гг. они впервые предложили метод мышечной биопсии для диагностики ПЗГ у людей. Параллельно исследованиям В.А. Britt и W. Kalow, проводимым в Канаде, в 1971 г. в Англии анестезиолог F.R. Ellis и невропатолог D.G. F. Harriman разрабатывают и предлагают дополнительные методы для выполнения мышечной биопсии членам семей больных, перенесших эпизод ЗГ. Для этой цели исследователи хирургическим путем удаляли маленький фрагмент мышечного волокна и помещали его в ванночку с теплым (температуры тела) раствором электролитов в концентрациях, подобных таковым в крови. Затем они стимулировали мышечное волокно разрядом электрического тока, чтобы вызвать мышечное сокращение наподобие действия ацетилхолина в физиологических условиях, после чего пропускали через раствор галотан с кофеином или без кофеина [15].

Ученые использовали галотан, потому что им уже было известно, что этот ингаляционный анестетик вызывает ЗГ. Но почему дополнительно использовался кофеин? Дело в том, что к тому времени шведские фармакологи продемонстрировали, что кофеин вызывает сокращение мышечного волокна лягушки независимо

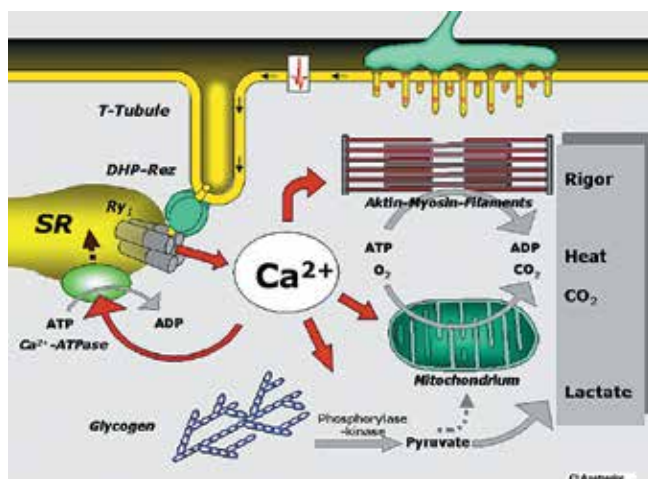


Рис. 5. Схема ключевых факторов, контролирующих гомеостаз кальция в скелетной мышце [from: Anetseder and Roewer, *Maligne Hyperthermie*; in: *Die Anästhesiologie*, Springer Verlag, Heidelberg, 1997]: glycogen — гликоген, pyruvate — пируват, phosphorylase-kinase — киназа фосфорилазы, mitochondrium — митохондрия, lactate — лактат, heat — тепло, ATP — АТФ (аденозинтрифосфат), ADP — АДФ (аденозиндифосфат), Ca^{2+} -ATPase — кальций-АТФаза, rigor — ригидность (мышечная), Ry1 — рианодинового рецептора 1-го типа, Actin-Myosin-Filaments — актинмиозиновые волокна, T-Tubuline — T-тубулин, SR — саркоплазматический ретикулум, DHP-Rez — дигидропиридиновый рецептор.

В норме импульс по аксону нервной клетки передается на стенку мышечной клетки в области нервно-мышечного синапса, что приводит к деполяризации клеточной мембраны миоцита. Через дигидропиридиновые рецепторы деполяризация передается на рианодинового рецептора Ry1 (название «рианодинового» связано с тем, что этот рецептор блокируется алкалоидом рианодина). Активированный рианодинового рецептор открывает кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума, и ионы кальция свободно поступают в цитоплазму мышечной клетки, что вызывает ряд ценных реакций: 1) активация актинмиозиновых волокон, что ведет к мышечному сокращению (ригидности), 2) активация производства в митохондриях АТФ, 3) разрушение гликогена, 4) в случае недостатка кислорода — активация анаэробного гликолиза и образование лактата

от электрического возбуждения. При этом низкие концентрации кофеина вызывали незначительные мышечные сокращения, а высокие концентрации — выраженное сокращение (контрактуру) мышечного волокна. Способность кофеина вызывать контрактуру мышечного волокна стала причиной выбора препарата для изучения мышечной ригидности при ЗГ (рис. 6). Исследователи сравнивали силу мышечного сокращения биоптатов мышц пациентов, переживших эпизод ЗГ, с таковой у индивидуумов, у которых никогда не возникало подобных анестезиологических осложнений. Таким образом, в 1971 г. впервые было показано, что скелетные мышцы больных с ПЗГ производили чрезмерное сокращение, являющееся причиной локальной или генерализованной мышечной ригидности.

В то время, когда клиницисты начали использовать мышечную биопсию для диагностики ЗГ, этот метод применялся только в группе пациентов высокого риска. В результате большинство пациентов все еще получали ОА без уверенности в том, удастся ли им избежать эпизод ЗГ. Исследователи все еще должны были найти лучший способ идентифицировать ПЗГ [17, 18].

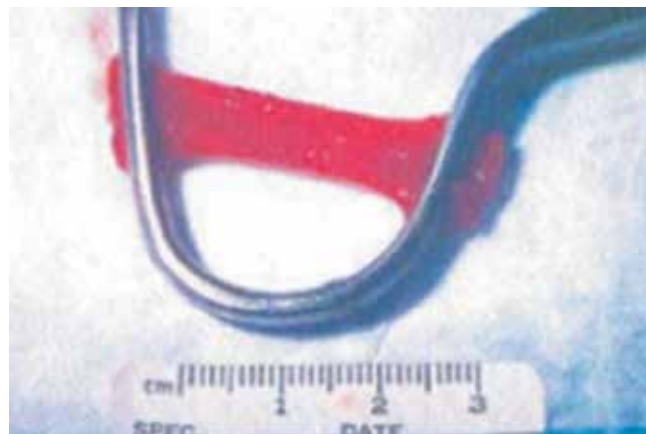


Рис. 6. Мышечное волокно, полученное в результате биопсии мышц бедра человека с ПЗГ, подготовленное к проведению кофеин-галотанового теста [16]

В 1972–1973 гг. в США фармакологи К.О. Ellis и С.Н. Вруант показали, что дантролен купирует ригидность скелетных мышц без воздействия на гладкие мышцы внутренних органов [19]. В 1975–1976 гг. в Южной Африке анестезиолог G.G. Harrison продемонстрировал, что дантролен прерывает развитие ЗГ у восприимчивых животных (свиней) [20]. Параллельно в США G. Gronert и коллеги подтверждают и дополняют результаты, которые получил G.G. Harrison [21]. Таким образом, в 1975 г. впервые на экспериментальной модели было показано, что дантролен эффективен для лечения ЗГ.

В 1977–1979 гг. в США под руководством М.Е. Kolb проведено мультицентровое клиническое исследование эффективности внутривенного дантролена для прерывания развития эпизодов ЗГ у людей [22]. В 1979 г. результаты этого успешного исследования были представлены в США на рассмотрение экспертов Управления по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA — *U.S. Food and Drug Administration*), а с 1980 г. дантролен был одобрен FDA для применения в анестезиологической клинической практике (рис. 7) [23–25].

В 80-х годах XX в. бурно развивается кофеин-галотановый тест биопсии мышечного волокна. В 1985 г. в США, токсиколог I. Pessah и коллеги идентифицировали рианодинового рецепторы кальциевого канала в скелетной мышце кролика, на которую воздействовали кофеином и ионами кальция [27]. Молекулярный биолог С. Fleischer и соавт. нашли эти рецепторы в саркоплазматическом ретикулуме (кальциевом депо) скелетной мышцы [28]. В 90-х годах прошлого века было убедительно показано, что ПЗГ у людей полиэтиологична. Во-первых, в рианодинового рецепторе мышечного волокна могут существовать различные дефекты, предрасполагающие к развитию рабдомиолиза. Во-вторых, у пациентов с ПЗГ нарушается метаболизм липида IP3 (инозитол 1,4,5-трифосфата), так же как и других жирных кислот. Наконец, при ПЗГ часто обнаруживается



В 1 флаконе дантролена: 20 мг / 60 мл = 1 мг / 3 мл

Пациент с массой тела 70 кг:
от 2,5 мг/кг = 175 мг или 525 мл (9 флаконов)



до 10 мг/кг = 700 мг или 2100 мл (35 флаконов)



Рис. 7. Применение дантролена в острой фазе ЗГ [26]. Первое введение препарата осуществляется болюсом в дозе 2,5 мг/кг, затем вводятся повторные болюсы в зависимости от массы тела больного и клинической картины ЗГ

генетически детерминированный дефект Na^+ -каналов мембраны миоцитов [29, 30]. Все вышеописанные причины, каждая по-своему, способствуют накоплению избыточного количества кальция в цитоплазме миоцитов и поэтому могут служить пусковым механизмом в развитии ЗГ.

Новая эра в изучении ЗГ

Начиная с 90-х годов XX в. стартовали фармакогенетические исследования ЗГ, включая детекцию и описание мутаций рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов мышечного волокна у индивидуумов с ПЗГ. В 1990 г. параллельно и независимо друг от друга исследовательские группы под руководством D.H. MacLennan и T.V. McCarthy впервые идентифицировали ген, кодирующий рианодиновый рецептор 1-го типа (ryanodine receptor 1 – *RYR1*) кальциевого канала скелетной мышцы, ответственный за развитие ЗГ у людей [31, 32]. В 1991 г. в Канаде D.H. MacLennan и P.J. O'Brien показали, что мутация в гене, кодирующем $\alpha 1$ -субъединицу дигидропиридинового рецептора (*dihydropyridine receptor $\alpha 1$ -subunit* – *DHPR*) кальциевого канала скелетной мышцы, является одной из возможных причин развития ЗГ у свиней. Было показано, что мутации, приводящие к развитию ЗГ, обычно затрагивают цитозольную часть белкового комплекса RYR1, в результате этого повышается чувствительность RYR1 к кофеину и другим активаторам (например, галотану) как в мышечной, так

и в немускульной ткани [33]. В это же время H. Katsuya и соавт. (1988), а также S. Zierz и соавт. (1989) описали несколько случаев развития эпизодов, напоминающих ЗГ, у пациентов с дефицитом карнитинпальмитинуль-трансферазы 2-го типа (CPT2) [34, 35], хотя до настоящего времени вопрос о роли мутации гена *CPT2*, как предикторов ЗГ у человека, остается открытым.

В 1994 г. под руководством M.G. Larach, директора североамериканского регистра ЗГ (North American MH Registry, NAMHR) и специалиста по биомедицинской статистике A.R. Localio объединились международные эксперты из США, Австралии, Канады, Дании и Великобритании для разработки единых диагностических критериев ЗГ. В 1997–1998 гг. Европейская и Северо-Американская группы по исследованию ЗГ разрабатывают и внедряют в клиническую практику европейский и североамериканский протоколы кофеин-галотанового теста биопсии мышечного волокна у индивидуумов с ПЗГ (табл. 1) [1].

В целом корреляция результатов этих 2 протоколов достаточно хорошая, методики имеют высокую чувствительность (достоверно положительные результаты: 99 % – для EMHG; 92–97 % – для NAMHG) и специфичность (достоверно негативные результаты: 93,6 % – для EMHG; 53–78 % – для NAMHG) [3, 4]. Несмотря на то, что ошибочные результаты при проведении кофеин-галотанового теста встречаются достаточно редко, работа по улучшению качества конечных данных этого несомненно полезного метода должна быть продолжена.

Другой контрактурный тест для диагностики ЗГ – тест кальцийиндуцированного кальциевого выброса – предложен и используется только в Японии, в настоящее время не имеет международных стандартов применения [26]. В начале XXI в. предложены новые методы диагностики ЗГ: тест с применением энноксимо-

Таблица 1. Протоколы контрактурных тестов для диагностики злокачественной гипертермии

Результаты теста	Североамериканский протокол	Европейский протокол
ЗГ	Контрактура > 0,7 г для 3 % галотана или контрактура > 0,3 г для 2,0 ммоль/л кофеина	Контрактура $\geq 0,2$ г для ≤ 2 % галотана и контрактура $\geq 0,2$ г для $\leq 2,0$ ммоль/л кофеина
Предрасположенность к ЗГ	Контрактура 0,5–0,7 г для 3 % галотана	Контрактура только для галотана или только для кофеина
Вариант нормы	Нет контрактуры, или – контрактура < 0,5 г для галотана, или – контрактура < 0,3 г для 2,0 ммоль/л кофеина	Нет контрактуры при применении обоих триггерных агентов (галотана и кофеина)

Примечание. ЗГ – злокачественная гипертермия.

на — ингибитора фосфодиэстеразы III и тест с внутривенным болюсным введением 4-хлор-м-крезола [36–38].

С 2000 г. по настоящее время международные исследователи описали более 30 различных мутаций в генах рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов L-типа кальциевых каналов скелетных мышц, ассоциированных с ПЗГ у человека (табл. 2) [9].

Однако молекулярно-генетическое исследование в настоящее время не может считаться скрининговым методом для выявления лиц с ПЗГ, поскольку даже среди пациентов с положительным кофеин-галотановым тестом чувствительность молекулярно-генетического метода составляет 30–40 %. Генетическое обследование не заменяет кофеин-галотановый тест, а дополняет его, что важно помнить при обследовании членов семей больных с ЗГ [1, 40, 41]. Отрицательные результаты ДНК-типирования не исключают риска развития ЗГ ввиду высокого полиморфизма генов рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов кальциевых каналов, мутации в которых могут обусловить развитие этого тяжелого осложнения ОА, а также вследствие наличия высокого риска ЗГ у пациентов с обширным кругом наследственной нервно-мышечной патологии (миопатиями, миотониями, миодистрофиями, амиотрофиями), что требует тесного взаимодействия и междисциплинарного подхода к рассматриваемой проблеме

со стороны анестезиологов, нейрогенетиков (неврологов), медицинских генетиков, педиатров [42–44].

Проблемы эпидемиологических исследований ЗГ

Эпидемиология ЗГ — очень трудная задача для исследования [45]. Несмотря на то, что ПЗГ наследуется по аутосомно-доминантному типу, это генетически детерминированное патологическое состояние скелетной мускулатуры имеет вариабельную экспрессивность, т.е. разную степень выраженности клинических симптомов у членов родословной, имеющих одну и ту же причинную мутацию. Кроме того, не только триггерные агенты ОА, но и некоторые факторы окружающей среды могут влиять на развитие клинической картины ЗГ.

Ведущие барьеры, препятствующие проведению эпидемиологических исследований.

- Трудности в постановке клинического диагноза ЗГ:
 - клиническая симптоматика этого осложнения общей анестезии состоит из комплекса симптомов;
 - даже при классическом (фульминантном) варианте ЗГ ее начальные клинические проявления очень неопределенные и неспецифические (например, гиперкапния, тахикардия и лихорадка могут быть симптомами и других патологических состояний: тиреотоксикоза, сепсиса, нейролептического злокачественного синдро-

Таблица 2. Мутации генов, кодирующих белки, участвующие в механизмах возбуждения/сокращения скелетной мускулатуры: $\alpha 1$ -субъединица дигидропиридинового рецептора и рианодиновый рецептор [9, 39]

Нуклеотидная замена	Экзон	Аминокислотная замена	Заболевание	Частота
$\alpha 1$-субъединица дигидропиридинового рецептора, ген <i>CACNA1S</i>				
G1583A	11	R528H	ГипоПП	40 %
C3256T	26	R1086C	ЗГ	1 семья
G3257A	26	R1086H	ЗГ	1 семья
C3715G	30	R1239G	ГипоПП	3 %
G3716A	30	R1239H	ГипоПП	40 %
Рианодиновый рецептор 1-го типа, ген <i>RYR1</i>				
T103C	2	Cys35Arg	ЗГ	1 семья
C487T	6	Arg163Cys	ЗГ, БЦС	2 %
G742A	9	Gly248Arg	ЗГ	2 %
G1021A	11	Gly341Arg	ЗГ	6 %
C1209G	12	Ile403Met	БЦС	1 семья
A1565C	14	Tyr522Ser	ЗГ, БЦС	1 семья
C1654T	15	Arg552Trp	ЗГ	1 семья
C1840T	17	Arg614Cys	ЗГ	4 %
G1841T	17	Arg614Leu	ЗГ	2 %
C6487T	39	Arg2163Cys	ЗГ	4 %
G6488A	39	Arg2163His	ЗГ, БЦС	1 семья
G6502A	39	Val2168Met	ЗГ	7 %
C6617T	40	Thr2206Met	ЗГ	1 семья
C6617G	40	Thr2206Arg	ЗГ	1 семья
G7303A	45	Gly2434Arg	ЗГ	4 %
G7307A	45	Arg2435His	ЗГ, БЦС	1 семья
G7307T	45	Arg2435Leu	ЗГ	1 семья
G7361A	46	Arg2454His	ЗГ	1 семья
C7360T	46	Arg2454Cys	ЗГ	1 семья
C7372T	46	Arg2458Cys	ЗГ	4 %
G7373A	46	Arg2458His	ЗГ	4 %
T14693C	102	Ile4898Thr	БЦС	1 семья

Примечание. ЗГ — злокачественная гипертермия, ГипоПП — гипокалиемический периодический паралич, БЦС — болезнь центрального стержня.

ма и др.), а также быть обусловленными проблемами вентиляции.

- Предложенные диагностические тесты не подходят для решения вопросов популяционного скрининга на ЗГ:

- кофеин-галотановый тест биопсии мышечного волокна — агрессивная и тяжелая процедура для пациента; забор мышечной ткани — мышечная биопсия — осуществляется в условиях ОА с использованием нетриггерных препаратов, после чего необходима быстрая транспортировка «живых» мышечных волокон в специализированные лаборатории, где по утвержденному европейскому или североамериканскому протоколу проводится галотан-кофеиновый тест; исследование должно быть проведено в течение ближайших 4 ч после проведения мышечной биопсии с целью сохранения жизнеспособности мышечного волокна;

- другой возможный путь диагностики ЗГ — молекулярно-генетическое исследование, однако его широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью из-за большой протяженности исследуемых генов и их значительной вариабельности.

- Дефицит информации — не обо всех случаях, напоминающих эпизод ЗГ, врачи анестезиологи-реаниматологи оформляют экстренное сообщение, даже при условиях ведения национальных регистров:

- не все случаи ЗГ регистрируются даже в североамериканском регистре (NAMHR);

- во многих странах, включая Российскую Федерацию, отсутствуют национальные регистры ЗГ;

- начальные признаки ЗГ неопределенные, поэтому ее abortивные формы, как правило, выпадают из статистического учета.

- В ряде случаев применение триггерных агентов у пациентов с доказанной причинной мутацией не приводит к развитию ЗГ:

- в доступной зарубежной специальной медицинской литературе описаны пациенты с ПЗГ, которые не имели никаких проблем во время проведения оперативных вмешательств в условиях ОА с применением большинства известных анестетиков, включая триггерные агенты; причина подобных случаев неясна.

- Недостаточно унифицированных клинических критериев для диагностики ЗГ:

- в настоящее время используются клинические критерии (The Malignant Hyperthermia Clinical Grading Scale — CGS), впервые разработанные международными экспертами Европейской и Североамериканской групп по исследованию ЗГ и опубликованные в 1994 г.

В настоящее время показано, что синдром ЗГ встречается с частотой 1:200000 ОА без применения сукцинилхолина против 1:60000 ОА с применением сукцинилхолина. Только отказ от использования сукцинилхолина может привести к снижению частоты фультантной («классической») формы ЗГ в 3—4

раза. Abortивные («мягкие») формы ЗГ встречаются намного чаще — 1 случай на 5000 ОА с использованием сукцинилхолина, чаще в детской анестезиологической практике [9]. В настоящее время в США, Канаде и Западной Европе организована экстренная служба, разработаны стандарты профилактики и лечения ЗГ, появились телефоны экстренной консультативной помощи в случае развития эпизодов, напоминающих ЗГ. Однако в нашей стране такая служба не развита.

Проблемы и перспективы

Подтверждение ПЗГ на основе анализа мутаций генов *RYR1* и *CACNA1S* является одновременно трудной и трудоемкой задачей. Во-первых, нет доминирующей мутации, которая является единственной причиной для развития ЗГ в человеческой популяции. Во-вторых, *RYR1* представляет собой сложный ген, включающий 106 экзонов кДНК (около 15117 килобаз), а ген *CACNA1S* включает 46 экзонов кДНК (около 6,16 килобаз). Наконец, для гена *RYR1* описано более 200 полиморфных аллельных вариантов с потенциальным функциональным значением для развития ЗГ при воздействии триггерных агентов ОА. При этом некоторые полиморфные аллельные варианты этих генов в конечном итоге могут оказаться доброкачественными, т.е. имеющими точечные замены нуклеотидов без существенного изменения его функциональной активности кодирующего белка. В последние годы изучение физиологического и клинического значения этих вариантов находится в центре внимания многих исследований ЗГ, поскольку остается еще много вопросов и проблем, которые нуждаются в разрешении. В частности, важно подтвердить фенотип ЗГ у пациента до выполнения анализа ДНК, так как генетическое тестирование, которое проводится у больных или членов семьи с сомнительными клиническими эпизодами ЗГ, может оказаться неинформативным. Есть несколько методов, используемых для подтверждения фенотипа ЗГ: клинические оценочные шкалы, системы подсчета баллов, касающихся клинических признаков ЗГ как вероятного события и др. Важен клинко-генеалогический анализ (исследование истории семьи проба́нда) с уточнением наличия напоминающих ЗГ эпизодов на протяжении нескольких поколений. Однако до настоящего времени самым полезным методом подтверждения фенотипа ЗГ являются американский и европейский контрактурные тесты на сокращение мышечного волокна [49], которые, к сожалению, не внедрены в клиническую практику в нашей стране.

Тем не менее внедрение новых средств для ОА в ходе развития клинической фармакологии и анестезиологии не решило проблему профилактики ЗГ, поскольку список триггерных агентов расширяется по мере накопления сведений о новых случаях ЗГ у человека.

К триггерным препаратам относятся: сукцинилхолин, векуроний, панкуроний, декаметоний, диэтиловый

эфир, галотан, энфлюран, изофлюран, дезфлюран, севофлюран.

Безопасные препараты: барбитураты, бензодиазепины, опиоиды, закись азота, нестероидные недеполяризующие мышечные релаксанты, все местные анестетики, этomidат, кетамин.

Кроме того, неврологам, осуществляющим предоперационное консультирование, следует помнить, что риск развития ЗГ повышен у пациентов, страдающих наследственными нервно-мышечными заболеваниями.

Рассмотрим подробнее **заболевания группы риска ЗГ** (по А.К. W. Brownell (1988) с коррекцией).

Почти всегда связаны с ЗГ

- Поражения ядер миоцитов (болезнь центрального стержня).

Вероятнее всего связаны с ЗГ

- Миопатии и миодистрофии:
 - мышечная дистрофия Дюшенна;
 - мышечная дистрофия Эмери — Дрейфуса;
 - плече-лице-лопаточная мышечная дистрофия;
 - мышечная дистрофия Фукуямы;
 - синдром Кинга — Денборо.
- Другие миопатии:
 - синдром Шварца — Джампела;
 - врожденная мышечная дистрофия типа Фукуямы;
 - мышечная дистрофия Беккера.
- Миотонии:
 - первичный периодический паралич;
 - врожденная миотония Томсена;
 - дистрофическая миотония;
 - хондродистрофическая миотония.
- Наследственные болезни обмена:
 - синдром дефицита АТФ в саркоплазматическом ретикулуме;
 - митохондриальная миопатия;
 - дефицит карнитинпальмитинультрансферазы 2-го типа.
- Наследственная нейропатия (невральная амиотрофия) Шарко — Мари — Туга.

Синдром Сатоеши.

Имеют сходство с ЗГ

- Синдром внезапной смерти младенцев.
- Злокачественный нейролептический синдром.
- Лимфомы.
- Несовершенный остеогенез.
- Заболевания, сопровождающиеся накоплением гликогена.

Резюмируя, следует признать, что, несмотря на доступность информации о ЗГ и на внедрение молекулярно-генетической диагностики наиболее частых ауто-сомно-доминантных форм ЗГ до настоящего времени рассматриваемая проблема этого потенциально фатального осложнения ОА не находит должного внимания как со стороны неврологов, так и со стороны организа-

торов здравоохранения в нашей стране. В частности, не внедрены в государственном масштабе протоколы ведения больных с ПЗГ, нет службы экстренной консультативной помощи, операционные подавляющего большинства лечебно-профилактических учреждений не укомплектованы необходимыми лекарственными препаратами, включая дантролен. Кроме того, следует отметить и отсутствие междисциплинарного подхода к изучению и решению проблемы ЗГ, включая медицинских генетиков, неврологов (нейрогенетиков), педиатров, участковых терапевтов (семейных врачей), анестезиологов, хирургов, организаторов здравоохранения. В частности, необходима активизация исследований для изучения популяционной частоты встречаемости мутаций высокого риска ЗГ в различных регионах и этнических группах нашей страны. Например, в Европе показано, что мутации гена *RYR1*, приводящие к аминокислотным заменам G2434R, T2206M, G341R, являются наиболее распространенными в Великобритании, тогда как в Германии чаще встречаются мутации, приводящие к аминокислотным заменам R163C, R614C, T2206M, G2434R и R2454H [49]. Такие популяционные исследования распространенности полиморфных аллельных вариантов гена *RYR1*, несомненно, являются ценными для скрининга людей, подверженных риску ЗГ и членов их семей [50].

Таким образом, с одной стороны, за более чем 50-летнюю историю изучения ЗГ представления анестезиологов и неврологов преодолели путь от «священного ужаса» перед этим грозным и некогда загадочным заболеванием до вполне ясного понимания его механизма и принципов терапии. С другой стороны, научные исследования (в области патофизиологии, нейрофизиологии, генетики) и организационные мероприятия, которые были проведены за прошедшие десятилетия, заставляют по-новому взглянуть на этиологию и патогенез ЗГ, тактику ее профилактики и терапии.

Следует подчеркнуть, что ЗГ — одно из немногих наследственных заболеваний, для которых врач-анестезиолог является первым специалистом (экспертом) в плане диагностики и дифференциальной диагностики, поскольку клиническая картина этого патологического состояния в большинстве случаев развивается интраоперационно. Ожидается, что именно анестезиолог совместно с врачом-неврологом должен ответить на вопросы пациента и членов его семьи о прогнозе ПЗГ, дополнительных методах обследования, необходимости ношения специальных медицинских предупреждающих знаков (например, браслетов и кулонов Med-Alert™ tag и т. п.), а также о возможности использования тех или иных средств для ОА при проведении хирургических операций в будущем или при возникновении экстренных (экстремальных) ситуаций (например, катастрофы на транспорте, спортивные травмы и др.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007;4:32–6.
2. Гринштейн А.Б., Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Неврологические осложнения общей анестезии — особенности клиники, диагностики и лечения. Метод. рекомендации. Красноярск: КрасГМА, 2000.
3. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time. AANA J 2007;75(2):101–6.
4. Brandom B.W. The genetics of malignant hyperthermia. Anesthesiol Clin North America 2005;23(4):615–9.
5. Dinman S. Malignant hyperthermia. Plast Surg Nurs 2006;26(4):206–7.
6. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:21.
7. Denborough M.A., Forster J.F., Lovell R.R. et al. Anaesthetic deaths in a family. British J Anaesth 1962;34:395–6.
8. Glahn K.P. Malignant hyperthermia. Ugeskr Laeger 2003;165(17):1763–8.
9. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Неврологические осложнения общей анестезии (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Медика, 2009. 280 с.
10. Larach M.G., Gronert G.A., Allen G.C. et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg 2010;110(2):498–507.
11. Harrison G.G., Biebuyck J.F., Terblanche J. et al. Hyperpyrexia during anaesthesia. Br Med J 1968;3(5618):594–5.
12. Ohnishi S.T., Katsuoka M. Why does halothane relax cardiac muscle but contract malignant hyperthermic skeletal muscle? Adv Exp Med Biol 1991;301:73–87.
13. Huxley H.E. The mechanism of muscular contraction. Science 1969;164(3886):1356–65.
14. Britt B.A., Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. Can Anaesth Soc J 1970;17(4):293–315.
15. Ellis F.R., Harriman D.G., Keaney N.P. et al. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. Br J Anaesth 1971;43(7):721–2.
16. Karan S.M., Lojeski E.W., Haynes D.H. et al. Intravenous lecitin-coated microcrystals of dantrolene are effective in the treatment of malignant hyperthermia: an investigation in rats, dogs, and swine. Anesth Analg 1996;82(4):796–802.
17. MacLennan D.H., Phillips M.S. Malignant hyperthermia. Sci 1992;256:789–94.
18. Meola G., Sansone V., Rotondo G. et al. Muscle biopsy and cell cultures: potential diagnostic tools in hereditary skeletal muscle channelopathies. Eur J Histochem 2003;47(1):17–28.
19. Ellis K.O., Castellion A.W., Honkomp L.J. et al. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. J Pharm Sci 1973;62(6):948–51.
20. Harrison G.G. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967–1976). Br J Anaesth 1978;50(10):1041–6.
21. Gronert G.A., Milde J.H., Theye R.A. Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. Anesthesiology 1976;44(6):488–95.
22. Kolb M.E., Horne M.L., Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology 1982;56(4):254–62.
23. Picard J., Ward S., Meek T. Antidotes to anesthetic catastrophe: lipid emulsion and dantrolene. Anesth Analg 2007;105(1):283–4.
24. Zhao F., Li P., Chen S.R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. J Biol Chem 2001;276(17):13810–6.
25. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: лечение. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007;5:30–3.
26. Rosenberg H., Antognini J.F., Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. Anesth 2002;96:232–7.
27. Ta T.A., Pessah I.N. Ryanodine receptor type 1 (RYR1) possessing malignant hyperthermia mutation R615C exhibits heightened sensitivity to dysregulation by non-coplanar 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95). Neurotoxicology 2007;28(4):770–9.
28. Lanner J.T. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. Adv Exp Med Biol 2012;740:217–4.
29. Hubner C.A., Jentsch T.J. Ion channel diseases. Hum Mol Gen 2002;11(20):2435–45.
30. Hudson A.J., Ebers G.C., Bulman D.E. The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. Brain 1995;118:547–63.
31. MacLennan D.H., Duff C., Zorzato F. et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. Nature 1990;343(6258): 559–61.
32. McCarthy T.V., Datar S., Mackrill J.J. Activation of ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channels downregulates CD38 in the Namalwa B lymphoma. FEBS Lett 2003;554(1–2):133–7.
33. MacLennan D.H., Chen S.R. Store overload-induced Ca^{2+} release as a triggering mechanism for CPVT and MH episodes caused by mutations in RYR and CASQ genes. J Physiol 2009;587(Pt 13):3113–5.
34. Katsuya H., Misumi M., Ohtani Y., Miike T. Postanesthetic acute renal failure due to carnitine palmitoyl transferase deficiency. Anesthesiol 1988;68(6):945–8.
35. Zierz S., Schmitt U. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase by malonyl-CoA in human muscle is influenced by anesthesia. Anesthesiol 1989;70(2):373.
36. Fiege M., Wappler F., Weissborn R. et al. In vitro and in vivo effects of the phosphodiesterase-III inhibitor enoximone on malignant hyperthermia-susceptible swine. Anesthesiol 2003;98(4):944–9.
37. Fruen B.R., Mickelson J.R., Louis C.F. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chem 1997;272(43):26965–71.
38. Zhao F., Li P., Chen S.R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. J Biol Chem 2001;276(17):13810–86.
39. Jurkat R.K., Lerche H., Mitrovic N. et al. Teaching course: ion channelopathies in neurology. J Neurol 1999;46:758–63.
40. Guis S., Figarella-Branger D., Monnier N. et al. Multiminicore disease in a family susceptible to malignant hyperthermia: histology, in vitro contracture tests, and genetic characterization. Arch Neurol 2004;61:106–13.
41. Islander G., Jungner M. Anesthesia in hereditary peripheral muscular disease. Lakartidningen 2005;102(8):566–71.
42. Halsall P.J., Bridges L.R., Ellis F.R., Hopkins P.M. Should patients with central core disease be screened for malignant hyperthermia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:119–21.
43. Jensen V. The anaesthetic management of a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Can J Anaesth 1996;43(9):968–71.
44. Litman R.S., Rosenberg H. Malignant hyperthermia-associated diseases: State of the Art uncertainty. Anesth Analg 2009;109:1004–5.
45. Kim D.C. Malignant hyperthermia. Korean J Anesthesiol 2012;63(5):391–401.
46. Pollock N.A., Langton E.E. Management of malignant hyperthermia susceptible parturients. Anaesth Intensive Care 1997;25(4):398–407.
47. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time. AANA J 2007;75(2):101–6.
48. Naguib M., Flood P., McArdle J.J., Brenner H.R. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002;(96):202–31.
49. Hirshey Dirksen S.J., Larach M.G., Rosenberg H. et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care Anesth Analg 2011;113(5):1108–19.
50. Stowell K.M. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. Pharmacogenomics 2008;9:1657–72.

Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза

Ю.Н. Рушкевич, Г.В. Забродец, С.А. Лихачев

РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

Контакты: Юлия Николаевна Рушкевич rushkevich@tut.by

Самой распространенной формой болезни моторного нейрона является боковой амиотрофический склероз (БАС). Данная патология характеризуется вовлечением в патологический процесс центрального и периферического мотонейронов. Одним из специфических симптомов БАС является появление фасцикуляций — непроизвольных мышечных сокращений, которые иногда могут предшествовать развитию мышечной слабости и атрофий. В данной статье обобщен накопленный практический опыт использования ультразвукового исследования мышц в диагностике фасцикуляций и их распространенности как раннего признака переднерогового поражения при БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, ультразвуковое исследование, фасцикуляции мышц, спинальная амиотрофия, цервикальная миелопатия

Muscle ultrasound imaging in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

Yu.N. Rushkevich, G.V. Zabrodets, S.A. Likhachev

Republican Research and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common form of motor neuron disease. This pathology is characterized by the involvement of central and peripheral motor neurons in the pathological process. One of the specific symptoms of ALS is fasciculations - involuntary muscle contractions that may occasionally precede the development of muscle weakness and atrophies. This paper summarizes the accumulated practical experience in using muscle ultrasound study in the diagnosis of fasciculations and their prevalence as an early sign of anterior corneal lesion in ALS.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, ultrasound study, muscle fasciculations, spinal amyotrophy, cervical myelopathy

Введение

Болезнь моторного нейрона (БМН) — группа нейродегенеративных заболеваний, которая характеризуется вовлечением в патологический процесс центрального и периферического мотонейронов (ПМН), двигательных ядер черепных нервов и развитием сходных клинических проявлений в виде прогрессирующих мышечной слабости скелетной и/или бульбарной мускулатуры, мышечных атрофий. Самой распространенной формой БМН является боковой амиотрофический склероз (БАС), удельный вес которого достигает 80 %, поэтому часто термин БМН используется как синоним БАС [1].

Одним из характерных симптомов БАС является появление фасцикуляций, клинически проявляющихся непроизвольными мышечными сокращениями, которые часто предшествуют или сопровождают мышечную слабость и атрофии [2]. Электромиографическим (ЭМГ) эквивалентом непроизвольных мышечных сокращений являются потенциалы фасцикуляций (ПФц). Согласно уточненным диагностическим критериям БАС (Awaji-Shima-критерии, 2008) для оценки степени вовлечения ПМН при БАС кли-

нические и электрофизиологические нарушения имеют одинаковую диагностическую ценность. ПФц, также как и все остальные известные виды спонтанной активности (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны, «псевдомиотонические залпы» или странные разряды высокой частоты), в норме не выявляются. При БАС в подавляющем большинстве случаев фасцикуляции являются не только частым явлением, но и могут быть генерализованными, даже на ранних стадиях болезни. Известны случаи, когда при неврологическом осмотре обнаружить фасцикуляции трудно, а в случаях выраженного слоя подкожно-жировой клетчатки невозможно, особенно, если фасцикуляции имеют редкую частоту. При ЭМГ-исследовании мышцы игольчатыми электродами описанные трудности не являются препятствием, но психологическое состояние пациента, инвазивность, болезненность методики и необходимость исследования большого числа ключевых мышц в ряде случаев ограничивают применение ЭМГ. Не последнюю роль в современном состоянии оснащения и подготовки специалистов играет и от-

сутствие необходимого оборудования во многих лечебных учреждениях.

Цель исследования — изучение возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) мышц в регистрации фасцикуляций и их распространенности как косвенного признака поражения мотонейронов передних рогов при БАС.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с признаками поражения передних рогов спинного мозга. При наличии чувствительных расстройств, мозжечковых и/или экстрапирамидных нарушений, декомпенсации соматического состояния пациенты не включались в исследование. В зависимости от результатов диагностического поиска проводилось распределение пациентов в группы. В основную группу отнесены пациенты с БАС, в группу сравнения — пациенты с медленно прогрессирующим и более «доброкачественным» переднероговым поражением (спинальная амиотрофия — СМА, цервикальная миелопатия — ЦМ). Медленному течению заболевания соответствовали генерализация процесса и постепенное нарастание клинического дефицита в течение нескольких лет. Всего в исследование было включено 150 пациентов (средний возраст $57 \pm 12,6$ года; 93 мужчины, 57 женщин), которые находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии или обращались за помощью в консультативно-поликлиническое отделение в период с 2007 по 2012 г. Давность заболевания (медиана и 25; 75 %) с момента появления первых симптомов составила 18 (12; 28) мес. В дополнение в группу контроля вошли 45 здоровых добровольцев (средний возраст $54 \pm 13,7$ года; 27 мужчин и 18 женщин).

Диагноз БАС основывался на анализе клинко-электронейромиографических данных по уточненным Эль-Эскориальским критериям (Brooks, 2000) с алгоритмом Awaji-Shima: наличие у пациента признаков сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов на 3 уровнях из 4 возможных (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга), а также неуклонно прогрессирующее течение заболевания, констатированное при динамическом наблюдении в течение 6 мес.

Оценка функционального состояния пациентов проводилась по шкале нарушений функции при БАС (ALSFRSR — Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised, 1999), которая позволяет проанализировать динамику прогрессирования заболевания посредством функциональных возможностей пациента по 12 пунктам: речь, саливация, глотание, письмо, прием пищи и использование посуды, одевание и гигиена, повороты в постели, ходьба, подъем по лестнице, дыхание, ортопноэ, респираторная недостаточность. Оценка по ALSFRSR на момент

включения в основную группу составила $32,4 \pm 6,9$ балла.

ЭМГ выполняли на диагностическом комплексе VikingSelect, Nicolet (США). У всех пациентов оценивались скоростные и амплитудные характеристики моторных и сенсорных нервных волокон для исключения полиневропатии. С целью верификации поражения нижнего мотонейрона проводилась игольчатая ЭМГ *m. biceps brachii*, T9–12 *mm. paraspinales*, *m. vastus lateralis*, *m. tibialis anterior*.

УЗИ мышц выполняли на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical, США) с цветным и спектральным доплеровским режимом. Сканирование проводили в В-режиме линейным датчиком 8–12 МГц симметрично с 2 сторон при полном расслаблении мышц в положении пациента лежа на спине. При этом каждая мышца сканировалась в поперечном срезе в зоне максимального поперечного диаметра в течение 60 с.

С целью выявления фасцикуляций, как характерного признака переднерогового поражения, нами был разработан протокол УЗИ ключевых мышц, представляющих основные сегменты длинника цереброспинальной оси. Для определения моторной иннервации конечностей и туловища мы базировались на Стандартах неврологической классификации для больных с повреждением спинного мозга (American Spinal Injury Association — ASIA, 4-я редакция, версия 1996 г.) [3]. УЗИ проводили в рострально-каудальном направлении по 10 ключевым мышцам, представляющим соответствующий миотом с каждой стороны:

C5 — сгибание в локте (*m. biceps*, *m. brachialis*);

C6 — разгибание кисти (*m. extensor carpi radialis longus and brevis*);

C7 — разгибание в локте (*m. triceps*);

C8 — сгибатели пальцев (*m. flexor digitorum profundus*), оцениваются по сгибанию дистальной фаланги среднего пальца;

T1 — отведение мизинца (*m. abductor digiti minimi*);

L2 — сгибание бедра (*m. iliopsoas*);

L3 — разгибание в колене (*m. quadriceps*);

L4 — тыльное сгибание стопы (*m. tibialis anterior*);

L5 — разгибание большого пальца (*m. extensor hallucis longus*);

S1 — сгибание стопы (*m. gastrocnemius*, *soleus*).

Дополнительно исследовались мышцы диафрагмы рта и шеи, иннервируемые каудальной группой черепных нервов (ЧН): грудино-ключично-сосцевидная мышца (11 ЧН, C2 — C4), двубрюшная мышца (5, 7 ЧН), челюстно-подъязычная мышца (5 ЧН), трапециевидная мышца (11 ЧН, C3 — C4), что позволяло косвенно оценить состояние мотонейронов ствола мозга (рис. 1, 2).

Для объективизации вовлечения в патологический процесс грудных сегментов проводили УЗИ прямых мышц живота и паравerteбральных мышц спины на уровне T2 — L5.



Рис. 1. Расположение датчика при УЗИ мышц диафрагмы рта

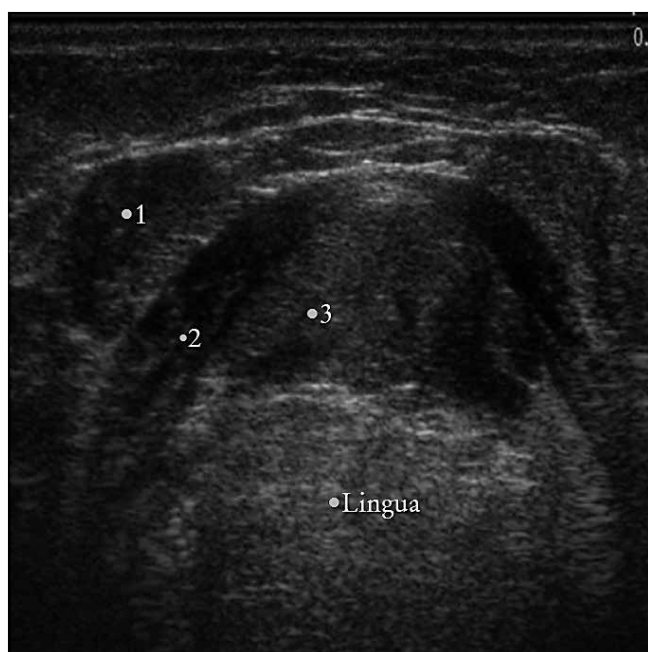


Рис. 2. УЗИ мышц диафрагмы рта (ее строение): 1 — *m. digastricus*; 2 — *m. mylohyoideus*; 3 — *mm. genioglossus, geniohyoideus*

Так как основной задачей нашего исследования являлось уточнение генерализации переднерогового поражения, на данном этапе анализ выраженности фасцикуляций в каждой из исследованных мышц не проводился. Тем не менее для последующей работы в этом направлении мы выделяли следующие степени выраженности фасцикуляций: 0 — нет фасцикуляций; I — единичные редкие фасцикуляции (< 10 за время исследования); II — умеренной степени (10 до 30); III — частые фасцикуляции (> 30 за время исследования). Дополнительно констатировали наличие и выраженность мышечной атрофии, повышение эхо-положительного сигнала, нарушение структурности мышечных волокон.

Во избежание ошибок при применении данного метода необходимо помнить, что снижение или повышение эхогенности мышц может быть отмечено

при отклонении угла сканирующего датчика от 90°. Поэтому следует придерживаться вышеуказанного протокола исследования.

В определенных условиях могут регистрироваться фасцикуляции при отсутствии соответствующей патологии. Данные изменения могут отмечаться при приеме антихолинэстеразных препаратов, нейрометаболической терапии. Для предотвращения данных ошибок требуются тщательное изучение анамнеза заболевания, исключение наличия метаболических или гормональных нарушений, например гипертиреоза, и сопутствующей медикаментозной терапии, отмена препаратов, провоцирующих фасцикуляции, повторное УЗИ мышц пациента проводится не менее чем через 24 ч.

Результаты

После окончания диагностического поиска распределение 150 пациентов с переднероговым поражением было следующим: 126 (84 %) пациентов с БАС, 11 (7 %) — пациентов с СМА (без уточнения формы), 13 (9 %) — с ЦМ. Возрастная и гендерная структура представлена в таблице.

Возрастная и гендерная структура исследуемых пациентов

Нозология	Возраст, медиана (25 %; 75 %)	Муж/жен, абс.
БАС	57 (49; 63)	77/49
СМА	36 (31; 47)	10/1
ЦМ	58 (53; 63)	6/7

Примечание. Описание возраста выполнено в непараметрическом формате в связи отсутствием нормальности распределения количественных данных (*W*-критерий Шапиро — Уилка = 0,867, *p* = 0,0117).

Во всех случаях БАС дебютировал с асимметричного вовлечения верхних и/или нижних конечностей: атрофиями, парезами, неловкостью при выполнении тонких движений, фасцикуляциями. Чаше встречалась шейно-грудная форма — 60 (47,6 %) пациентов, пояснично-крестцовая форма — 32 (25,4 %), бульбарная форма — 29 (23 %) пациентов, высокая и генерализованная формы — 4 (3,1 %) и 1 (0,8 %) случаев соответственно. Крампи предшествовали развитию мышечной слабости у 73,8 % пациентов. При проведении динамического наблюдения вторичное вовлечение бульбарной мускулатуры у пациентов с БАС было отмечено в 100 % случаев независимо от первичного очага вовлечения в виде гипотрофии языка, фасцикуляций, изменения выраженности глоточного рефлекса. В неврологическом статусе отмечались смешанные парезы с сочетанием высоких сухожильно-периостальных рефлексов с прогрессирующей гипотрофией мышц конечностей, патологическими знаками.

При ЦМ в статусе отмечались смешанные асимметричные парезы и амиотрофии верхних конечностей,

пирамидная недостаточность в ногах. Клиническая картина характеризовалась отсутствием прогрессирующего в течение последних 6–12 мес. У всех пациентов были выявлены нейровизуализационные признаки стеноза на уровне шейного отдела позвоночника, а в 4 случаях — участки миеломалиции.

Для пациентов со СМА было характерно преимущественно дистальное распределение вялых парезов с амиотрофиями. Регистрировался медленный темп прогрессирования симптоматики. Диагноз СМА выставлялся на основании анализа анамнестических и клинко-нейрофизиологических данных. ДНК-диагностика не проводилась.

Согласно разработанному протоколу УЗИ мышц было выполнено всем вышеописанным пациентам.

Среди пациентов с переднероговым уровнем поражения генерализация процесса (выявление фасцикуляций на 3–4 уровнях) была отмечена при быстром прогрессировании патологического процесса, в то время как при медленно нарастающей симптоматике наблюдалась в небольшом числе случаев. Так, генерализация фасцикуляций по мышцам туловища и конечностей, относящихся к миотомам шейного, грудного и пояснично-крестцового уровней, была выявлена при УЗИ у 122 (96,7 %) пациентов с БАС: у 9 (7,4 %) преобладали фасцикуляции I степени, у 49 (40,2 %) — II степени, частые фасцикуляции III степени выявлялись у 64 (52,5 %) пациентов с БАС. При обработке полученных при УЗИ данных выявлено, что в гипотрофированных мышцах при наличии выраженного пареза или плегии отмечались снижение структурности и повышение эхогенности мышц. При этом на фоне выявленных изменений в мышцах фасцикуляции или не определялись, или отмечались I степени выраженности. При уточнении анамнеза пациенты подтвердили, что на начальных этапах заболевания именно в этих мышцах они ощущали подергивания, которые следует рассматривать как фасцикуляции. Таким образом, именно эти мышцы были ключевыми в дебюте заболевания. Исходя из практического накопленного опыта нами установлено, что тестируемые мышцы подвергаются атрофии в разной степени и разной временной последовательности. Поэтому при выявлении фасцикуляций в более сохраненных мышцах с обеих сторон на каждом из 3 (шейный, грудной, пояснично-крестцовый) или 4 уровней (с учетом бульбарной мускулатуры) мы подтверждали генерализованный характер распределения фасцикуляций.

У большинства пациентов со спондилогенной ЦМ и СМА распределение фасцикуляций носило сегментарный характер. Генерализованные фасцикуляции были отмечены у 1 пациента с СМА и у 1 — с ЦМ. Выявление генерализованных, но единичных мышечных фасцикуляций I степени у 1 пациента со СМА объяснялось последовательным вовлечением мышц верхних и нижних конечностей. Регистрация генера-

лизированных фасцикуляций в 1 случае ЦМ, вероятно, была связана с выявлением распространенных дегенеративных стенозов на шейном и поясничном уровнях с наличием полисегментарной соответствующей клинической симптоматики.

При обследовании 45 здоровых испытуемых только у 5 при УЗИ мышц обнаружены единичные фасцикуляции, в 1–2 проксимальных или дистальных мышцах одной из конечностей. Генерализованных фасцикуляций не выявлено ни в одном случае. При уточнении анамнеза 3 испытуемых отметили значительную физическую нагрузку накануне, 2 — принимали заместительную терапию по поводу дисфункции щитовидной железы. При повторном осмотре без приема гормональных препаратов и физического переутомления фасцикуляции не регистрировались.

Клиническое наблюдение

Больная Л., 1953 г.р., поступила в неврологическое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии с жалобами на слабость и снижение массы мышц верхних конечностей, более выраженное в правой руке, боли в шейном отделе позвоночника. Считает себя больной около 9 мес. Дебют заболевания — со слабости и неловкости в пальцах правой руки, с последующим присоединением слабости в левой руке, похудением мышц рук. В анамнезе — холецистэктомия 5 лет назад.

Неврологический статус при поступлении: адекватна, контактна, ориентирована правильно. ЧН — без особенностей. Речь не изменена. Атрофии мышц плечевого пояса, умеренные гипотрофии мышц рук. Визуально единичные фасцикуляции в области дельтовидных мышц. Сила в проксимальных отделах рук снижена до 3,5 балла справа, 4 баллов слева, в кистях симметрично до 3 баллов. Сила мышц ног не изменена. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук: высокие D > S, патологические рефлексы Якобсона — Ласка с 2 сторон; в ногах: коленные и ахилловы рефлексы живые. Подошвенные рефлексы вызываются. Патологических стопных рефлексов нет. Чувствительных нарушений нет. Координаторная функция сохранена.

В общеклинических анализах крови и мочи — без патологии.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений — 72 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, общий белок — 0,27 г/л, глюкоза — 3,03 ммоль/л, цитоз — 2/3, лимфоциты — 2.

Биохимия крови в пределах нормы: общий белок — 62,7 г/л, мочевины — 6,0 ммоль/л, креатинин — 60 мкмоль/л, холестерин — 4,3 ммоль/л, триглицериды — 1,3 ммоль/л, билирубин общий — 9,5 мкмоль/л, билирубин связанный — 1,9 мкмоль/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, калий — 4,0 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 15 U/L, аланинаминотрансфераза — 20 U/L, креатинфосфокиназа — 150 U/L.

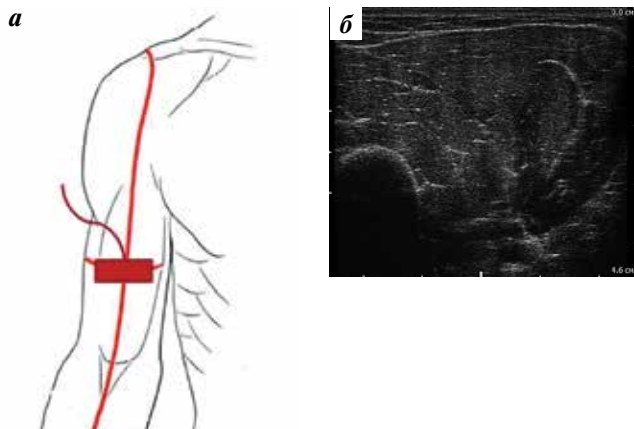


Рис. 3. Схема выполнения (а) и фрагмент УЗИ *m. biceps brachii* (б) пациентки с БАС через 3 мес после появления симптомов заболевания

Реакция Вассермана — отрицательная.

УЗИ симметричных ключевых мышц: частые фасцикуляции III степени выраженности в дельтовидной и двуглавой мышцах плеч (C5), разгибателях кистей (C6), трехглавых мышцах (C7), мышцах кистей (C8 — T1), паравerteбральных мышцах спины; I степени — слева в четырехглавой мышце бедра (L3), передней большеберцовой мышце (L4), длинных и коротких подошвенных сгибателях стопы (L5 — S1). Выявленные фасцикуляции носят генерализованный характер, что свидетельствует о поражении ПМН на 3 уровнях спинного мозга (шейный, грудной, пояснично-крестцовый отделы).

Электронейромиография (ЭНМГ): патология на уровне переднероговых структур спинного мозга на уровне шейных и пояснично-крестцовых сегментов.

Клинический диагноз: БАС, шейно-грудная форма, смешанный умеренный верхний паранализ.

При повторном осмотре через 6 мес выросла слабость в конечностях, выраженность амиотрофий как дистальных, так и проксимальных отделов, присоединились затруднения при разговоре, поперхивание при приеме пищи. При проведении УЗИ дополнительно были выявлены фасцикуляции в мышцах диафрагмы рта.

На рис. 3, 4 отражена динамика прогрессирующей гипотрофии с утратой эхо-структурности и усилением эхо-положительного сигнала при УЗИ на примере *m. biceps brachii*.

Обсуждение

В норме в расслабленной мышце при ЭМГ обычно регистрируется биоэлектрическое молчание. Мышечные подергивания или изолированные фасцикуляции, не сопровождающиеся никакими иными неврологическими симптомами и изменениями объема мышц, описаны у здоровых лиц в мышцах голени, круговой мышце глаза и редко носят постоянный характер. Фасцикуляции — результат сокращения мышечных волокон, принадлежащих одной двигательной единице, что визуально проявляется быстрыми неритмичными сокращениями скелетных мышц. Клинически

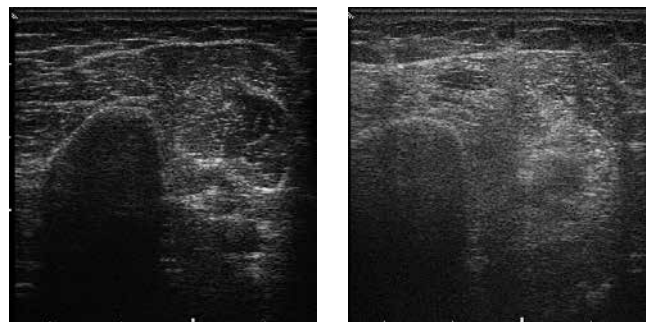


Рис. 4. УЗИ *m. biceps brachii* у пациентки с БАС. Динамика прогрессирования заболевания через 9 и 15 мес от начала заболевания

значимые фасцикуляции можно спровоцировать перкуссией мышцы, а также наблюдать их появление и увеличение частоты после физической нагрузки.

Фасцикуляции являются составляющими симптомокомплекса поражения ПМН наряду с парезом, атрофией мышцы, снижением рефлексов и представляют собой единичные неритмичные разряды (обычно с частотой менее 1–2 Гц) потенциалов действия групп мышечных волокон, иннервируемых одним мотонейроном [4]. При фасцикуляциях пациенты обычно ощущают мышечные подергивания, а при игольчатой ЭМГ в покое обнаруживаются ПФЦ, которые не отличаются по своим параметрам от потенциалов двигательных единиц при произвольном мышечном напряжении. Данный вид спонтанной мышечной активности может генерироваться на любом участке ПМН от тела до терминальных пластинок нерва. Отражая состояние ПМН, ПФЦ встречаются как в норме, так и при широком спектре нервно-мышечной патологии (БМН, периферические аксональные невропатии, радикулопатии), метаболических нарушениях (гипертиреозидизм), при приеме некоторых медикаментов (антихолинэргические препараты) [4, 5]. При БМН регистрация ПФЦ расценивается как признак денервации, но не является патогномоничным для данной патологии признаком. Выявления ПФЦ без регистрации таких денервационных феноменов, как потенциалы фибрилляций и положительные острые волны, недостаточно для подтверждения прогрессирующего поражения ПМН [5–7]. Тем не менее наличие денервационных феноменов при миопатиях различного генеза, а также возможность назначения антихолинэстеразных препаратов с провокацией ПФЦ создают дополнительные трудности в интерпретации полученных результатов обследований. Тщательный сбор анамнеза, динамическое наблюдение, результаты биохимического анализа помогают уточнить диагноз.

УЗИ мышц наряду с рутинной ЭМГ позволяет выявлять фасцикуляции в мышцах, иннервируемых мотонейронами ствола и сегментами спинного мозга, а также показать генерализацию процесса и темпы прогрессирования заболевания. Использование УЗИ в качестве способа выявления фасцикуляций — полез-

ный вспомогательный и достаточно информативный метод, повышающий эффективность диагностики БМН. Так, в исследовании S. Misawa и соавт. была оценена чувствительность ЭМГ и УЗИ в диагностике БАС [8]. Был исследован 81 пациент (54 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 30 до 86 лет (средний возраст 65 лет) при средней давности появления симптомов заболевания 16 (от 3 до 30) мес. С помощью этих методов тестировались 6 мышц: *mm. biceps brachii, I dorsalis interosseous, T10 paraspinalis, vastus lateralis, tibialis anterior*. ЭМГ-запись проводилась в течение не менее 30 с. Фасцикуляции были обнаружены у 71 (88 %) пациента по ЭМГ и у 79 (98 %) — при УЗИ. При этом выявленные различия являлись статистически значимыми ($p = 0,02$). В результате число пациентов с достоверно установленным БАС по уточненным Эль-Эскориальским критериям с алгоритмом Awaji-Shima по данным ЭМГ возросла с 17 до 31 %, а при совместной оценке фасцикуляций по результатам ЭМГ и УЗИ — до 53 %. При этом увеличение на 10 % ($n = 8$) было обусловлено дополнительным выявлением фасцикуляций в языке [8].

Доброкачественные фасцикуляции не редкость, по сообщениям ряда авторов, они часто выявляются после энергичных физических упражнений, имеют тенденцию к более высокой частоте и возникают в обычно в определенных мышечных группах, например в круговых мышцах глаз [4, 5, 9]. По критериям Awaji-Shima рекомендуется учитывать ПФц сложной формы, однако при проведении УЗИ не возможна дифференцировка морфологии фасцикуляций. При этом K.R. Mills показал, что и при доброкачественных фасцикуляциях отмечается полифазность формы [10]. Тем не менее УЗИ следует применять в качестве дополнительного инструмента для диагностики БАС при обязательном наличии признаков хронической денервации, выявленной при игольчатой ЭМГ [11–14].

Количественный подсчет фасцикуляций не всегда корректно отображает тяжесть патологии, так как на ранних стадиях заболевания отмечается постепенное увеличение частоты фасцикуляций с последующим снижением на поздних стадиях одновременно со значительной утратой двигательных нейронов [9]. Эти данные нашли косвенное подтверждение и в нашей работе. Исследование мышц языка является важным в определении распространенности поражения моторных нейронов. При этом часто бывает трудно определить наличие фасцикуляций в связи со сложно-

стью достижения пациентом полного расслабления [15], особенно в мышцах языка или дна рта. Частота выявления фасцикуляций в языке с помощью ЭМГ и УЗИ широко обсуждается в научной литературе [8, 16]. Ряд авторов предполагают, что относительная редкость выявления ПФц при ЭМГ по сравнению с УЗИ объясняется тем, что при УЗИ выявляются фибрилляции, характеризующиеся большей ритмичностью и частотой. Тем не менее современная ультразвуковая аппаратура позволяет дифференцировать подвижность структур мышечной ткани в размере до 0,1 мм в диаметре. Выявление асинхронных подергиваний мышечной ткани в диаметре более 3 мм позволяет аргументировать принадлежность их к фасцикуляциям, выявленной спонтанной активности в языке [16].

В работах по оптимизации времени проведения игольчатой ЭМГ для достоверного выявления фасцикуляций показано, что для выявления 1 ПФц целесообразно продление регистрации до 90 с, а для 5 ПФц — до 180 с [17]. Напротив, даже 30-секундный период при УЗИ позволяет обнаружить фасцикуляции у 98 % пациентов.

В проведенном нами исследовании показано, что УЗИ мышц является доступным и простым методом обнаружения фасцикуляций и оценки динамики прогрессирования патологического процесса. Генерализация фасцикуляций, как признака переднерогового поражения, с вовлечением длинника цереброспинальной оси на 3–4 уровнях, выявлялась в 96,7 % случаев в основной группе у пациентов с БАС. Полученные результаты позволяют использовать УЗИ мышц в качестве скрининг-метода при подозрении на БАС и с последующим направлением пациента на ЭМГ-обследование, а также как вспомогательный метод, повышающий чувствительность ЭМГ-исследования в дифференциальной диагностике нервно-мышечной патологии.

УЗИ мышц — безболезненная, легко воспроизводимая и доступная методика для большинства учреждений здравоохранения амбулаторного и стационарного звеньев. Комбинация ультразвукового и электрофизиологического методов диагностики позволит ускорить диагностический алгоритм при подозрении на поражение мотонейронов передних рогов спинного мозга, повысить уровень дифференциальной диагностики нервно-мышечных заболеваний, рациональнее и избирательнее использовать ЭНМГ-исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М., 2009. 272 с.
2. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al.

World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of

amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293–299.

3. Maynard F.M., Bracken M.B., Creasey G. et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. *Spinal Cord* 1997;35(5):266–74.
4. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations; 2nd ed., Philadelphia: Elsevier, 2005. 685 p.
5. Clinical neurophysiology; ed. J.R. Daube, D.I. Rubin. 3rd ed. NY: Oxford University Press, Inc, 2009. 886 p.
6. Николаев С.Г., Банникова И.Б. Электромиографическое исследование в клинической практике. Иваново, 1998. 120 с.
7. Сердюк А.В., Левицкий Г.Н., Скворцова В.И. Изучение денервационно-реиннервационного процесса при болезни двигательного нейрона и доброкачественных заболеваниях мотонейронов. *Журн неврол и психиатр* 2006;2:37–43.
8. Misawa S., Noto Y., Shibuya K. et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS *Neurology* 2011;77:1532–7.
9. Mayans D., Cartwright M.S., Walker F.O. Neuromuscular Ultrasonography: Quantifying Muscle and Nerve Measurements *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23(1):133–48.
10. Mills K.R. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010;133:3458–69.
11. Walker F.O., Donofrio P.D., Harpold G.J. et al. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography. *Muscle Nerve* 1990;13:33–9.
12. Wenzel S., Herrendorf G., Scheel A. et al. Surface EMG and myosonography in the detection of fasciculations: a comparative study. *J Neuroimaging* 1998;8:148–54.
13. Li T.M., Day S.J., Alberman E. et al. Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. *Lancet* 1986;2:731–3.
14. Okita T., Nodera H., Shibuta Y. et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci* 2011;302:29–32.
15. Finsterer J., Erdorf M., Mamoli B. et al. Needle electromyography of bulbar muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: evidence of subclinical involvement. *Neurology* 1998;51: 1417–22.
16. Boekestein W.A., Misawa S., Schelhaas H.J. et al. Diagnostic Sensitivity of ALS. *Author Response: Neurology* 2012;78;370.
17. Mills K.R. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:549–51.

Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев

Н.А. Супонева¹, Е.Г. Мочалова², Д.А. Гришина¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 186 пациентов с установленным диагнозом синдрома Гийена – Барре (СГБ), наблюдавшихся в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН в период с 2000 по 2011 г. У большинства пациентов (65 %) наблюдалось тяжелое течение СГБ, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 19 % больным продолжительностью в среднем 21 (13; 48) день.

Были отдельно изучены формы СГБ: острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП) (n = 141; 78 %) и аксональные – острая моторная аксональная невропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН), т. е. ОМАН/ОМСАН (n = 39; 22 %). Выявлена существенная разница в сезонности ($p < 0,05$): ОВДП встречалась равномерно в течение всего года, ОМАН/ОМСАН в 46 % случаев возникали летом. В 35 % случаев ОВДП предшествовала острая респираторная вирусная инфекция, аксональным формам – диарея (36 %) ($p < 0,05$). Последние протекали достоверно тяжелее ОВДП: ИВЛ проводилась в 2 раза чаще (33 и 15 % соответственно), ее продолжительность была в 6 раз больше: 90 (46; 102) и 15 (10; 21) сут ($p < 0,05$). При ОМАН/ОМСАН достоверно тяжелее неврологический статус и инвалидизация в остром периоде по шкалам NIS, MRCss, INCAT, R-ODS и Бартела, эти пациенты хуже отвечают на патогенетическую терапию ($p < 0,05$): 59 % с недостаточным эффектом, по сравнению с 15 % при ОВДП. Через полгода большинство пациентов с ОВДП (84 %) ходили самостоятельно и только 16 % передвигались с поддержкой. При ОМАН/ОМСАН в эти же сроки менее половины пациентов ходили самостоятельно (40 %), треть могли передвигаться с поддержкой (29 %) и почти столько же (31 %) оставались обездвижены.

Таким образом, выявлен ряд особенностей СГБ в российской популяции (распределение пациентов по возрасту и полу одинаковое, большая доля аксональных форм по сравнению со странами Европы и Америки), однако большинство характеристик не отличаются от мировых данных.

Ключевые слова: синдром Гийена–Барре, острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, острая моторная аксональная невропатия, острая моторно-сенсорная аксональная невропатия, аксональная невропатия, триггер, провоцирующий фактор, тяжесть, эффективность терапии, восстановление

The specific features of Guillain–Barré syndrome in Russia: Analysis of 186 cases

N.A. Suponeva¹, E.G. Mochalova², D.A. Grishina¹, M.A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Moscow State University named after M.V. Lomonosov

The medical records of 186 patients diagnosed with Guillain–Barré syndrome (GBS) who had been followed up at the Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, in 2000 to 2011 were retrospectively analyzed. Most (65 %) of the patients had severe GBS; 19 % of the patients were on mechanical ventilation (MV) for an average of 21 (13; 48) days.

The forms of GBS, such as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) (n = 141; 78 %), and axonal variants, such as acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute sensorimotor axonal neuropathy (AMSAN), i. e. AMAN/AMSAN (n = 39; 22 %), were studied separately. There was a significant difference in the seasonal prevalence ($p < 0.05$). AIDP was encountered evenly throughout the year; AMAN/AMSAN occurred in 46 % of cases in summer. AIDP was followed by acute respiratory viral infection in 35 % of cases; diarrhea was by the axonal forms in 36 % ($p < 0.05$). The axonal forms ran a severer course than AIDP: MV was performed twice more frequently (33 and 15 %, respectively); its duration was 6-fold longer: 90 (46; 102) and 15 (10; 21) days ($p < 0.05$). AMAN/AMSAN was characterized by a severer neurological status and disability in the acute period, as shown by the NIS, MRCss, INCAT, R-ODS, and Barthel scales; these patients showed a poorer response to pathogenetic therapy ($p < 0.05$): 59 % with an insufficient effect; 15 % of those with AIDP. After six years, the majority (84 %) of the patients with AIDP walked alone and only 16 % were assisted. In the same period, less than half of the patients (40 %) with AMAN/AMSAN walked alone and a third (29 %) could move with assistance and almost the same percentage (31 %) could not walk.

Thus, a number of specific features of GBS were found in a Russian population (equal age and sex distribution; a larger percentage of the axonal forms than in European countries and the United States); however, the most characteristics did not differ from the global data.

Key words: Guillain–Barré syndrome, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute motor axonal neuropathy, acute sensorimotor axonal neuropathy, axonal neuropathy, trigger, precipitating factor, severity, therapeutic effectiveness, recovery

Введение

Синдром Гийена — Барре (СГБ), или острая аутоиммунная полирадикулонейропатия, в настоящее время является самой частой причиной острых периферических параличей во многих странах мира, в том числе и в России [1, 2]. Ежегодно в мире СГБ переносят в среднем 0,4–4 человека на 100 тыс. населения [3–6]. Заболеваемость в стандартном регионе России (Ярославская область) составляет 1,8 на 100 тыс. человек [7].

В зависимости от точки приложения аутоиммунной атаки выделяют 3 основные формы СГБ: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию — ОВДП (70–80 % случаев в мире, а в Европе и Северной Америке до 95 % [4, 6, 8]), острую моторную аксональную невропатию — ОМАН (10–15 % в мире) и острую моторно-сенсорную аксональную невропатию — ОМСАН (до 5 %). Две последние часто объединяют в одну группу аксональных форм, так как считается, что они являются разной степенью проявления одного и того же патологического состояния [9]. По данным эпидемиологических исследований, в Японии, Китае и Южной Америке аксональные формы развиваются гораздо чаще, чем в Европе, — до 30–47 % всех случаев СГБ [3, 9, 10]. Другие формы СГБ (синдром Миллера Фишера, острая пандизавтономия, фаринго-цервико-брахиальная форма и др.) встречаются крайне редко [3, 4, 12]. Представленность разных форм в российской популяции до настоящего времени не изучена.

Клинический симптомокомплекс при СГБ включает в себя прогрессирующие двигательные и чувствительные нарушения в виде периферических парезов рук и ног, чувствительных нарушений в конечностях и болевого синдрома. В каждом 3-м случае развивается тяжелая форма заболевания с нарушением ходьбы, каждый 4-й больной требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) из-за вовлечения в патологический процесс дыхательной мускулатуры [1, 5, 13]. В большинстве случаев развитию неврологической симптоматики предшествуют различные инфекционные заболевания, в 2/3 случаев это острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) или гастроэнтерит [3, 6, 13]. Данных о триггерах СГБ, степени тяжести больных, особенностях течения СГБ среди пациентов в России на современном этапе нет.

СГБ характеризуется монофазным самоограничивающим течением. Несмотря на тяжесть течения в остром периоде, у большинства больных (60–80 %) наблюдается полное восстановление двигательных функций и хороший ответ на патогенетическую терапию (курс программного высокообъемного плазмафеза или внутривенного иммуноглобулина класса G) [1, 6, 14]. Тем не менее проведение специфического лечения этого заболевания необходимо в целях предотвращения прогрессирования заболевания до степени глубокого тетрапареза и пареза дыхательной мускула-

туры, которое может повлечь за собой жизнеугрожающие осложнения [1, 6, 13]. Кроме того, как показывает практика, у части больных наблюдается недостаточно хороший ответ на терапию, а у некоторых лечение вообще оказывается неэффективным. Особенности ответа на патогенетическую терапию и исходы СГБ в российской популяции детально не изучены.

Несмотря на благоприятный прогноз при СГБ, только формы ОВДП характеризуются быстрым самопроизвольным регрессом с полным восстановлением двигательных и чувствительных функций. Аксональные формы отличаются от ОВДП более тяжелым течением, более медленным восстановлением, худшим ответом на патогенетическую терапию, наличием остаточных парезов [1, 9, 15–17].

По приблизительным подсчетам в России ежегодно заболевают СГБ не менее 2700 человек, в Москве — около 200 пациентов. К настоящему времени накоплен большой опыт наблюдения и ведения таких больных в ведущем неврологическом центре России — ФГБУ «Научный центр неврологии» (НЦН) РАМН, более 40 лет специализирующемся в этой области.

Цель исследования — изучение особенностей течения острого и восстановительного периодов у пациентов с СГБ в российской популяции на примере жителей г. Москвы и Московской области.

Материалы и методы

Собственные исследования проводились на базе НЦН РАМН.

Субъект исследования — больные с СГБ, жители Москвы и Московской области, заболевшие в период с 2000 по 2011 г., обратившиеся за консультацией и проходившие лечение в НЦН РАМН или ЛПУ г. Москвы.

Объект исследования — истории болезни, выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы обследований пациентов с СГБ, получавших консультацию или проходивших лечение в НЦН РАМН в период с 2000 по 2011 г.

В настоящей статье нами проанализировано 186 клинических случаев, включенных в общую выборку для последующего статистического и системного анализа. Критериями включения пациентов в исследование являлись больные с первично выявленным и подтвержденным диагнозом СГБ (по диагностическим критериям СГБ, ВОЗ, 1993 г. [1]) независимо от возраста и степени тяжести, жители г. Москвы или Московской области, заболевшие в период с 2000 по 2011 г., обращавшиеся за консультативной помощью, проходившие лечение в НЦН РАМН или ЛПУ г. Москвы. Критериями исключения из исследования служило наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ошибочный или неуточненный диагноз СГБ.

Метод исследования: ретроспективный анализ медицинской документации (формы № 027/у, № 003/у, № 25/у).

Форма СГБ уточнялась по результатам электромиографии (ЭНМГ) согласно нейрофизиологическим критериям классификации СГБ по R. Hadden [18]. В сомнительных случаях (по данной классификации «неопределенная группа») окончательное решение о принадлежности к той или иной форме принималось по совокупности изменений ЭНМГ-параметров, полученных в процессе динамического наблюдения с повторным проведением электрофизиологического исследования. Степень тяжести СГБ оценивали в остром периоде заболевания по шкале нарушений двигательных функций при СГБ по R. Hughes, 1978 г. [1] (Североамериканская шкала двигательного дефицита — САШ): легкой степени тяжести соответствовали I и II стадия по САШ, средней степени — III стадия, тяжелой степени — IV стадия, крайне тяжелой степени — V стадия. В описании характеристик острого периода отмечались проведение ИВЛ, зондового питания, длительность нарастания симптоматики.

Описание неврологического статуса пациентов проводили по шкале невропатических нарушений (NIS — neuropathy impairment score) [1], шкале Medical Research Council Weakness Scale sum score (MRCss) [20], шкале инвалидизации INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) [1], индексу активности повседневной жизни Бартела [19], шкале R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) [21].

Пациентам проводилась патогенетическая терапия курсами плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина G. Эффективность проводимой терапии оценивали по клинической картине: отсутствием эффекта считалось продолжение нарастания симптоматики, эффективным лечение считалось при стабилизации или регрессе неврологической симптоматики на фоне его проведения. Также результаты терапии оценивались по длительности периода плато и срокам наступления III стадии по САШ в периоде восстановления (у тяжелых и крайне тяжелых больных). Пациенты наблюдались в остром и восстановительном периоде СГБ вплоть до 1 года от начала заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов сравнения. После теста на нормальность распределения (тест Шапиро — Уилка) количественные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Me25 %; Me75 %). В силу того, что распределение отличалось от нормального, применялись методы непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение значимости клинических и параклинических параметров при равном количестве наблюдений проводили с помощью парного W-критерия Вилкоксона, а при неравном количестве наблюдений — U-критерия Манна — Уитни (гипотеза о различиях между группами принималась при $p < 0,05$). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений

и процентов. Исследование взаимосвязи качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, а также точного критерия Фишера. Для исследования взаимосвязи количественных признаков независимо от вида их распределения, количественного и качественного порядкового признака применяли непараметрические методы корреляционного анализа — коэффициент корреляции Спирмена (R). Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени [22].

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с СГБ

В общую выборку было включено 186 пациентов с СГБ, 90 мужчин и 96 женщин (48 и 52 % соответственно).

Возраст на момент начала заболевания варьировал от 12 до 79 лет, средний возраст дебюта симптомов — 46 лет, медиана 47 (33; 58) лет. Распределение по возрастным группам: больных в возрасте до 20 лет — 11 (6 %) пациентов, 20–39 лет — 55 (30 %), 40–59 лет — 77 (41 %), старше 60 лет — 42 (23 %) пациента.

Особенности дебюта СГБ

Сроки госпитализации больных с СГБ делились на ранние (< 2 нед с момента появления симптомов, $n = 105$; 61 %) и поздние (> 2 нед, $n = 67$; 39 %).

Распределение заболеваемости по сезонам представляет собой следующую картину: заболевших зимой было 53 (29 %) пациента, весной — 43 (24 %), летом — 45 (25 %), осенью — 39 (22 %).

Из 177 пациентов у 31 была выявлена сопутствующая патология, способная влиять на течение СГБ: сахарный диабет — у 12 (7 %), другие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, склеродермия, псориаз) — у 9 (5 %), алкоголизм — у 4 (2 %), другие соматические патологии — у 6 (3 %) больных.

Предшествующие триггерные факторы отсутствовали у 63 (34 %) пациентов (рис. 1).

Формы и степень тяжести СГБ

Форма ОВДП была диагностирована у 141 (78 %) пациента, ОМСАН — у 17 (10 %), ОМАН — у 22 (12 %).

При оценке степени тяжести СГБ по САШ в остром периоде заболевания с легким течением СГБ оказалось 24 (13 %) пациента, со средней степенью тяжести — 40 (22 %), с тяжелым течением СГБ — 83 (46 %), с крайне тяжелым — 35 (19 %) больных.

Особенности течения острого периода СГБ

ИВЛ проводилась 35 (19 %) пациентам, медиана длительности составила 21 (13; 48) день. Срок начала проведения ИВЛ приходился на 7-е (5; 12) сутки. Буль-

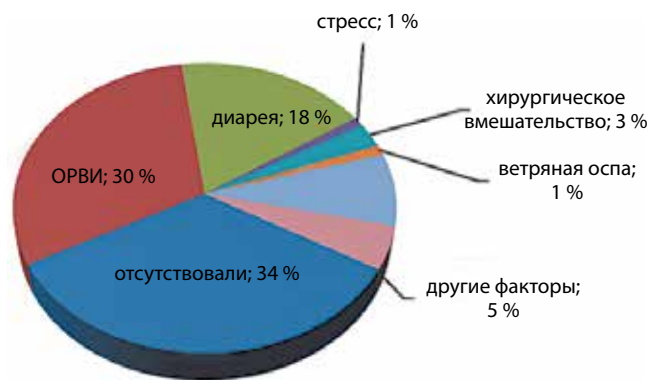


Рис. 1. Триггерные факторы у пациентов с СГБ

барные расстройства наблюдались у 60 (34 %) пациентов, проводилось зондовое питание 41 (23 %) больному. Срок начала зондового питания приходился на 8-й (5; 12) день, его продолжительность составляла 8 (5; 12) сут.

Длительность периода нарастания симптоматики была равна 10 (6; 14) дням; всего пациентов с периодом нарастания до 7 сут было 71 (41 %), от 8 до 14 дней — 61 (35 %), от 15 до 21 дня — 26 (15 %), более 22 сут — 15 (9 %) больных.

Оценка неврологического статуса в остром периоде представлена в табл. 1. Число пациентов с поражением мускулатуры шеи и туловища составляло 81 (46 %); глубокий тетрапарез в 1-ю неделю развился у 87 (50 %). По шкале NIS общий балл составлял 110 (78; 134), по шкале MRCss — 40 (26; 56) баллов (при максимуме 80), по шкале инвалидизации INCAT — 9 (5; 9) (при максимальном балле 9, соответствующем полной неспособности обслуживать себя самостоятельно).

Оценка проведенного лечения и его эффективности

Среди проанализированных пациентов с СГБ плазмаферез проводился в 138 случаях (78 %), терапию внутривенным иммуноглобулином получало 13 человек (7 %). Не получало патогенетической терапии 27 больных (15 %). Сроки начала лечения приходились на 10-е [6; 15] сутки.

При оценке результатов проведенной терапии она оказалась эффективной у подавляющего большинства пациентов (рис. 2).

В настоящем исследовании постепенный регресс симптоматики после проведенного лечения наблюдался у 132 (80 %) пациентов. Были выявлены случаи нетипичного течения СГБ: рецидив на протяжении периода с 2000 до 2013 г., когда проводилось само исследование, наблюдался у 9 (5 %) пациентов, переход в хроническую воспалительную полинейропатию — у 7 (4 %), волнообразное течение СГБ — у 12 (7 %). Летальный исход в течение острого периода зарегистрирован в 5 (3 %) случаях.

Продолжительность периода плато составила 5 (2; 9) сут. В большинстве случаев он длился менее 7 дней — у 114 (69 %) пациентов, от 8 до 14 дней — у 30 (18 %), от 15 до 21 дня — у 9 (5 %), более 22 дней — у 13 (8 %) больных.



Рис. 2. Эффективность проводимой патогенетической терапии у больных с СГБ, 2000–2011 гг.

Сроки восстановления тяжелых пациентов до момента прохождения 5 м с поддержкой или опорой (III стадия по САШ) также оценивались как результат проведенного лечения. Их длительность от начала СГБ составляла 45 (24; 90) сут, минимальный показатель был равен 8 дням, максимальный — 517.

Проводилась оценка неврологического статуса и степени инвалидизации по окончании курса патогенетического лечения. По сравнению с теми же показателями в остром периоде наблюдалось достоверное улучшение неврологического статуса пациентов по всем шкалам. Общий балл по шкалам NIS и MRCss улучшился, также как и отдельные показатели по силе рук и ног. Статистически достоверное улучшение состояния отмечены и по шкале INCAT, индексу Бартела и шкале R-ODS (см. табл. 1).

Отдаленные результаты проведенного лечения показали, что через 6 мес после начала заболевания показатель по шкале MRCss был равен 74 (64; 80) баллам. У половины пациентов (53 %) наблюдалось полное восстановление ходьбы либо минимальные симптомы в виде остаточных парезов или нарушений чувствительности, не влияющих на способность передвигаться самостоятельно (0 и I стадия по САШ). Возможность самостоятельно ходить, но не бегать (II стадия по САШ), наблюдалась у 1/4 пациентов (22 %), т. е. в общей сложности через 6 мес от начала СГБ самостоятельно могли ходить без поддержки 3/4 больных. Передвигались с опорой (III стадия по САШ) 29 (19 %) пациентов, были обездвижены 11 (7 %). По индексу Бартела медиана составила 85 (80; 100) баллов, по шкале R-ODS — 36 (30; 44), т. е. верхний квартиль в обеих шкалах совпадает с максимумом, показывая полную самостоятельность пациентов в повседневной жизни.

Через 1 год от начала заболевания показатель по шкале MRCss составлял 80 (74; 80) баллов. Полное восстановление наблюдалось более чем у половины пациентов, самостоятельно могли ходить абсолютное большинство — 91 % пациентов. Передвигались с поддержкой 10 (6 %) пациентов, оставались обездвиженными 9 (6 %) пациентов.

Таблица 1. Оценка неврологического статуса пациентов ($n = 168$) до и после лечения, Ме (LQ; UQ)

Шкала	До лечения	После лечения	p
NIS			
Общий балл	110 (78; 134)	82 (52; 116)	0,00
Снижение мышечной силы рук	32 (18; 44)	24 (9; 37)	0,00
Снижение мышечной силы ног	40 (24; 52)	32 (16; 44)	0,00
Расстройства поверхностной чувствительности	4 (2; 4)	4 (0; 4)	0,0005
Расстройства глубокой чувствительности	4 (0; 6)	4 (0; 6)	0,012
MRss			
Общий балл	40 (26; 56)	49 (35; 66)	0,00
Мышечная сила в руках	24 (16; 31)	28 (20; 36)	0,00
Мышечная сила в ногах	18 (10; 24)	23 (14; 30)	0,00
INCAT			
Общий балл	9 (5; 9)	8 (3; 9)	0,00
Способность выполнять действия руками	4 (2; 4)	3 (1; 4)	0,00
Способность к передвижению	5 (3; 5)	5 (2; 5)	0,00
Индекс Бартела	20 (20; 60)	35 (20; 75)	0,00
R-ODS	0 (0; 13)	5 (0; 26)	0,00

виженными 4 (3 %). Медиана по индексу Бартела составляла 100 (85; 100) баллов, по шкале R-ODS — 44 (36; 44).

Анализ течения и исходов СГБ в зависимости от формы

Согласно данным многочисленных источников [1, 3, 6, 8, 9, 15, 16, 23] существуют различия в прогнозе СГБ в зависимости от перенесенной формы заболевания: более тяжелое течение и худшее восстановление ассоциировано с аксональными формами СГБ. Поэтому пациенты в настоящем исследовании были разделены на 2 группы: ОВДП, $n = 141$ (78 %), и аксональные формы, куда были отнесены больные с ОМАН и ОМСАН, $n = 39$ (22 %).

Достоверных различий между группами по полу и возрасту не было обнаружено, однако выявлена существенная разница в сезонности ($p < 0,05$): большая часть заболевших ОВДП приходилась на зиму (33 %), тогда как в остальные сезоны заболевших было примерно поровну; напротив, гораздо большая часть больных с аксональными формами приходилась на летний сезон (46 %), меньшая — на остальные времена года (рис. 3).

Различны в 2 группах также оказались и триггерные факторы ($p < 0,05$): при ОВДП в трети случаев отмечалась предшествующая ОРВИ, диарея — лишь в 12 %; напротив, в группе аксональных форм у трети предшествовала диарея, а ОРВИ — только у 13 % (рис. 4). Очевидно, триггерные факторы также влияют

и на сезонность заболевания: ОРВИ, распространенные в холодное время года, увеличивают частоту ОВДП зимой, а кишечные инфекции, более активные летом, увеличивают частоту встречаемости аксональных форм в теплое время года.

Оценка степени тяжести в зависимости от формы СГБ

Оценка степени тяжести больных в обеих группах показала, что в группе ОВДП легкую и среднюю степень тяжести перенесли 53 (39 %) пациента, СГБ тяжелой степени — 63 (46 %), на ИВЛ находился 21 (15 %) больной. В группе аксональных форм пациентов легкой и средней степени тяжести было 10

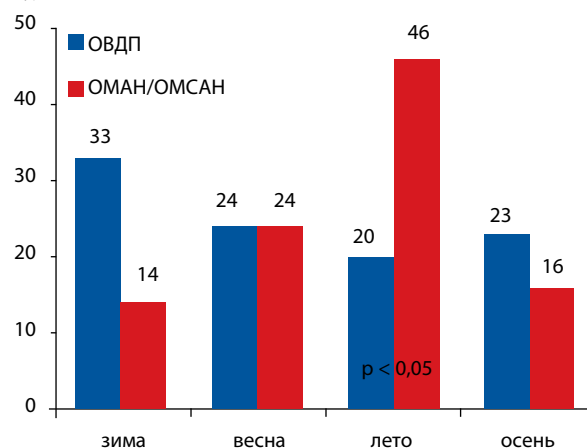


Рис. 3. Заболеваемость различными формами СГБ в зависимости от сезона

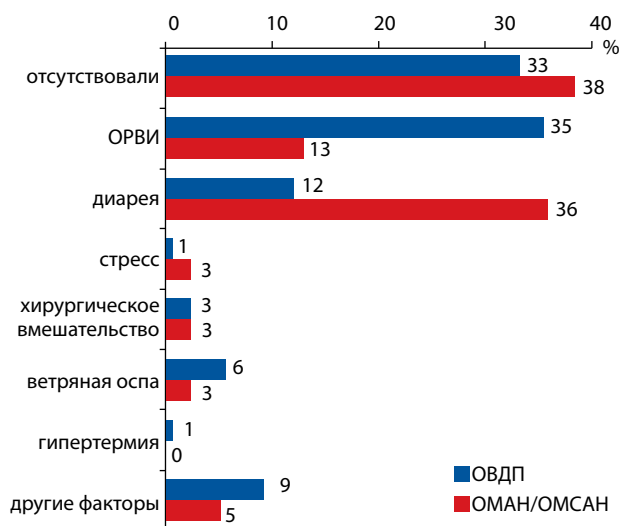


Рис. 4. Триггерные факторы СГБ для различных форм

(26 %) пациентов, 17 больных (41 %) перенесли тяжелую форму СГБ, а 22 (33 %) пациента находились на ИВЛ (рис. 5). Таким образом, аксональные формы СГБ протекают достоверно тяжелее ОВДП ($p < 0,05$).

Продолжительность ИВЛ у больных с ОВДП составила 15 (10; 21) сут., у пациентов с аксональными формами СГБ — 90 (46; 102) дней ($p < 0,05$). Зондовое питание проводилось в группе ОВДП 27 (20 %) пациентам, в группе аксональных форм — 14 (38 %) ($p < 0,05$).

Остальные характеристики острого периода, оценивавшиеся в настоящем исследовании, не показали достоверных различий этих 2 групп.

Неврологический статус в остром периоде отличался в разных группах пациентов с СГБ ($p < 0,05$). Общий балл по шкалам NIS, MRCss, INCAT показал более тяжелое состояние у больных с аксональными формами. Мышечная сила рук была достоверно ниже согласно шкалам NIS, MRCss и INCAT. Сила ног согласно шкале NIS также была меньше у больных

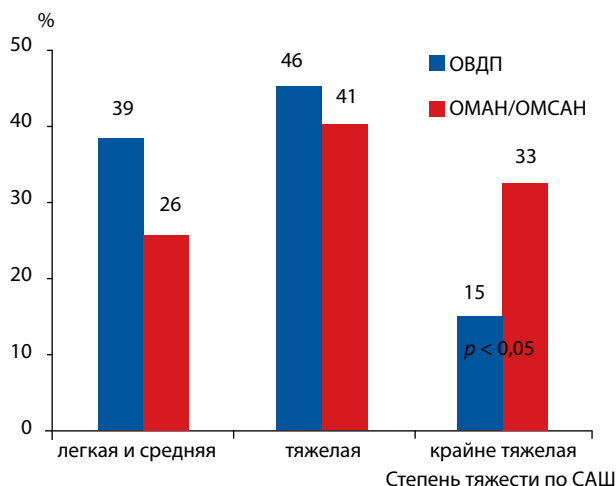


Рис. 5. Сравнение степени тяжести у пациентов с разными формами СГБ

с ОМАН/ОМСАН ($p < 0,05$), хотя шкалы MRCss и INCAT не показали достоверной разницы. Сравнение чувствительных нарушений по шкале NIS показало обратное: в достоверно большей степени были поражены пациенты с формой ОВДП, что объясняется отсутствием сенсорных нарушений при ОМАН, которая составляла половину случаев в группе аксональных форм. Оценка по шкалам Бартела и R-ODS не показала статистически достоверных различий в остром периоде. Таким образом, можно сделать вывод о том, что более тяжелое поражение периферических нервов сопряжено с аксональными формами СГБ. Более подробно сравнение неврологического статуса больных разных групп приведено в табл. 2.

Оценка эффективности терапии в зависимости от формы СГБ

Анализируя эффективность проведенной терапии в обеих группах, выявили, что несмотря на одинаково оказанную помощь (вид, объем и сроки проведенного лечения в группах статистически не различались), патогенетическая терапия была достоверно чаще неэффективна в группе аксональных форм: при ОВДП недостаточным эффект терапии оказался лишь у 15 % ($n = 17$), в группе аксональных форм — у 59 % ($n = 17$) ($p < 0,05$).

Таблица 2. Неврологический статус в остром периоде в зависимости от формы СГБ, Ме (LQ; UQ)

Шкала	ОВДП, $n = 163$	ОМАН/ОМСАН, $n = 36$	p
NIS			
Общий балл	104 (73; 132)	119 (102; 140)	0,025
Мышечная сила рук	28 (16; 40)	41 (28; 53)	0,003
Мышечная сила ног	40 (24; 48)	49 (32; 58)	0,008
Расстройство поверхностной чувствительности	4 (4; 4)	0 (0; 4)	0,0016
Расстройство глубокой чувствительности	4 (2; 6)	0 (0; 4)	0,003
MRCss			
Общий балл	44 (30; 56)	32 (22; 44)	0,006
Мышечная сила рук	26 (16; 32)	18 (12; 26)	0,0005
Мышечная сила ног	18 (12; 26)	14 (8; 20)	0,098
INCAT			
Общий балл	9 (5; 9)	9 (7; 9)	0,026
Способность выполнять действия руками	4 (2; 4)	4 (3; 4)	0,028
Способность к передвижению	5 (3; 5)	5 (5; 5)	0,165
Индекс Бартела	20 (20; 65)	20 (20; 30)	0,097
R-ODS	0 (0; 18)	0 (0; 4)	0,041

В периоде восстановления сроки до момента прохождения 5 м с поддержкой (III стадия по САШ) у пациентов с тяжелым течением СГБ также имеет статистически достоверную разницу ($p < 0,05$): при ОВДП продолжительность восстановления составляла 37 (23; 66) сут, при аксональных формах — 121 (37,5; 210) день.

Отдаленные результаты лечения тоже достоверно различались. Через полгода после начала СГБ в группе ОВДП 84 % пациентов самостоятельно ходили и только 16 % (1/6 часть) больных передвигались с поддержкой (III стадия по САШ), тогда как в группе аксональных форм менее половины пациентов ходили самостоятельно (40 %), четверть (29 %) могли передвигаться с поддержкой и более четверти (31 %) оставались обездвижены (рис. 6, 7).

Мышечная сила по шкале MRCss через 6 мес после начала заболевания при ОВДП приближалась к норме в 80 баллов и была равна 76 (70; 80) баллов; в группе аксональных форм — 50 (27; 72) баллов. Значение индекса Бартела у пациентов с ОВДП оценивалось в 85 (80; 100) баллов, показатели приближались к максимуму, тогда как у больных с ОМАН/ОМСАН наблюдался гораздо больший разброс: 70 (33; 80) баллов. По шкале R-ODS картина оказалась аналогичной: пациенты с ОВДП оценивались в 35 (30; 44) баллов,

больные с аксональными формами СГБ — в 22 (0; 34) балла.

Через год после начала заболевания мышечная сила по шкале MRCss у пациентов из группы ОВДП составляла 80 (76; 80) баллов, а в группе аксональных форм она была равна 70 (45; 76) баллам. Только 1 пациент с ОВДП был вынужден ходить с поддержкой, подавляющее же большинство (99 %) могли передвигаться самостоятельно, причем абсолютно полное восстановление двигательных и чувствительных функций наблюдалось более чем у половины пациентов (57 %). К этому сроку в группе аксональных форм более половины больных (63 %), могли передвигаться без посторонней помощи, четверть (26 %) перемещалась с поддержкой, а 1/10 часть (11 %) оставалась обездвижена.

Сравнение по индексу Бартела и шкале R-ODS показало полное восстановление большинства пациентов группы ОВДП: по индексу Бартела оценка была равна 100 (85; 100) баллам, по R-ODS — 44 (36; 44) баллам. В то же время показатели пациентов группы ОМАН/ОМСАН были менее оптимистичными, хотя и намного выше тех, что оценивались через 6 мес после начала СГБ: значение по индексу Бартела составляло 85 (80; 99) баллов, по шкале R-ODS — 34 (20; 44) балла.

Различие 2 групп статистически достоверно в оценке по САШ, MRCss, индексу Бартела и шкале R-ODS ($p < 0,05$), таким образом, можно утверждать, что восстановление пациентов с аксональными формами протекает дольше.

Обсуждение

В настоящем исследовании был получен большой объем статистических данных, касающихся клинической картины, триггерных факторов, течения и исходов синдрома Гийена — Барре в российской популяции.

Соотношение по полу у заболевших было 1:1, что соответствует ранее полученным отечественным данным [1], но отличается от зарубежных исследований, по результатам которых мужчины заболевают в 1,5 раза чаще женщин [5, 8, 24]. Также отличаются и возрастные показатели: большая часть заболевших приходится на возраст 40–59 лет и распределение по возрастам близко к нормальному: среднее — 46 лет, медиана 47 (33; 58), тогда как значительное повышение заболеваемости наблюдается, по данным литературы, после 50 лет [4, 5, 23].

В 31 % случаев заболеванию предшествовала ОРВИ, в 18 % — диарея, что соотносится с данными литературы (инфекция верхних дыхательных путей в 22–53 % случаев, гастроинтестинальная инфекция в 6–27 % [4, 25]).

Анализ форм СГБ показал сравнительно большую распространенность ОМАН и ОМСАН в анализируемой выборке — суммарно 21 % в отличие от 5–10 % в Европе и Северной Америке [4, 6, 8], но меньшую

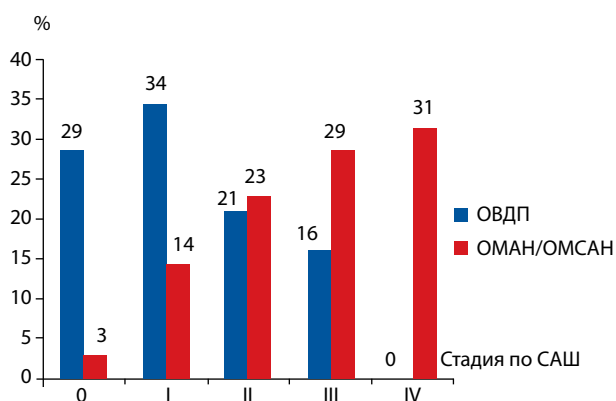


Рис. 6. Доля пациентов с разной степенью тяжести двигательного дефицита по САШ через полгода после начала заболевания при ОВДП и ОМАН/ОМСАН, $p < 0,05$

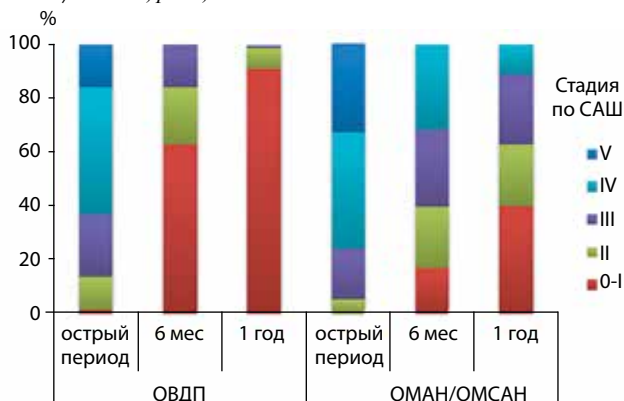


Рис. 7. Динамика восстановления пациентов с разными формами СГБ через полгода и через год, $p < 0,05$

частоту встречаемости по сравнению с Японией и Китаем, где эти показатели составляют 30–47 % [4, 10, 11]. Эти данные заслуживают отдельного объяснения. Согласно А. Uncini (2010 г.) установление формы СГБ на основании первичной ЭНМГ может быть ошибочным. Наблюдение результатов миографии в динамике в 13 % случаев позволяет изменить первоначально установленную форму ОВДП на ОМСАН, а также уточнить формы в «неопределенной» группе, в результате чего, по данным исследования, частота аксональных форм увеличилась в 2 раза (с 18 до 38 %) [26]. В нашем исследовании форма СГБ устанавливалась именно таким образом. Поэтому нельзя точно утверждать об отличии в структуре заболевания между Европой, Россией, Китаем и Японией, поскольку возможны различные точки зрения на постановку формы СГБ, а также несопадение сроков проведения ЭНМГ в остром периоде.

Степень тяжести наших пациентов с СГБ была следующей: половина всех больных была обездвижена, 19 % нуждались в респираторной поддержке, что соотносится с данными зарубежных авторов, согласно которым 2/3 пациентов не могут ходить, а 1/4 части требуется ИВЛ [27].

Оценка эффективности патогенетической терапии показала, что в 91 % случаев лечение было эффективным, отсутствие ответа наблюдалось у 9 % пациентов. Подобные результаты отмечались в обзоре А. Pithadia: у 10 % больных несмотря на проводимый плазмаферез состояние продолжало ухудшаться [3, 28]. Отдаленные результаты проведенного лечения были следующими: через полгода уже у половины пациентов была полностью восстановлена мышечная сила, 3/4 части могли самостоятельно ходить, а через год лишь 1/10 часть нуждалась в поддержке или инвалидном кресле, что соответствует зарубежным данным, согласно которым 20 % тяжелых пациентов не могут ходить через 6 мес несмотря на проведенное лечение [23, 27, 29].

Заслуживают внимания результаты сравнения течения СГБ в зависимости от формы. На основании сравнения групп ОВДП и ОМАН/ОМСАН по степеням тяжести в остром периоде заболевания, доли пациентов, требовавших проведения ИВЛ и постановки назогастрального зонда, длительности ИВЛ, эффективности проведенного патогенетического лечения, длительности восстановительного периода до прохождения 5 м с поддержкой, а также сравнения неврологического статуса в остром периоде, через 6 мес и через 1 год после начала заболевания было показано, что аксональные формы СГБ характеризуются более тяжелым течением, показывают меньшую эффективность патогенетической терапии и дольше восстанавливаются по сравнению с ОВДП, что подтверждают многочисленные данные литературы [1, 3, 9, 15, 16, 23], в том числе и то, что наличие аксонального повреждения на ЭНМГ относят к одному из критериев неблагоприятного прогноза [1, 8, 9, 23, 26]. Между тем в литера-

туре есть указания, что диагноз аксональной формы СГБ не говорит об однозначно плохом прогнозе восстановления, и многие из пациентов быстро и полностью выздоравливают [17, 26, 30–32]. Стоит отметить, что в настоящем исследовании тоже есть случаи легкого и среднетяжелого течения аксональных форм СГБ ($n = 9$; 24 %), а также достаточно короткого периода восстановления: 7 пациентов (29 %) могли передвигаться с поддержкой на 5 м (III стадия по САШ) менее чем через 40 сут. от начала заболевания, а через 6 мес от начала СГБ 14 (40 %) пациентов уже могли самостоятельно ходить без поддержки (0 – II стадия по САШ). Тем не менее, показатели длительности ИВЛ и периода восстановления у более тяжелых больных с ОМАН/ОМСАН достоверно больше, чем у пациентов с ОВДП, что дает право считать аксональные формы менее благоприятными для прогноза, нежели демиелинизирующие.

Было показано достоверное различие в сезонности заболеваемости разными формами: 1/3 всех случаев ОВДП приходится на зиму, почти половина аксональных форм – на летний период, четверть – на весну. Достоверно различными оказались и триггеры для обеих форм: трети эпизодов ОВДП предшествовала ОРВИ, и только 1/10 части – диарея. В случае аксональных форм картина была прямо противоположная: у 1/3 пациентов наблюдалась диарея, у 1/10 части – ОРВИ. Известно, что большую часть случаев диареи как триггерного фактора СГБ вызывает *Campylobacter jejuni* [3, 6, 9, 33, 34], давно показана связь наличия антител к *C. jejuni* с развитием ОМАН. Считается, что антитела к гликопротеидному комплексу бактерии могут перекрестно реагировать с ганглиозидами периферических нервов (в частности, GM1, GD1b) [3, 10, 13, 35–39]. В исследованиях, проведенных в ФГБУ НЦН РАМН, была доказана связь анти-GM1 с диарейным синдромом, в роли этиологического фактора в котором в большинстве случаев выступал *C. jejuni*, причем вероятность обнаружения аутоантител к ганглиозидам оказалась выше в 2 раза при ОМАН/ОМСАН, нежели при демиелинизирующих формах [9]. Эти звенья патогенеза подробно освещены в зарубежных исследованиях [35–37, 40]. Связь кампилобактериальной диареи с летним сезоном в России подтверждается эпидемиологическим исследованием, проведенным в Липецкой области в 2002–2005 гг., где было показано 2–3-кратное увеличение высеваемости *C. jejuni* из стула больных гастроэнтеритами в период с июня по сентябрь [41].

Необходимо отметить, что явного распределения демиелинизирующих и аксональных форм по сезонам в литературе не описано. Между тем данная информация представляется чрезвычайно полезной в свете разработки мероприятий по снижению частоты аксональных форм в будущем. Любопытны данные, полученные учеными из Новой Зеландии, проводившими

учет и контроль за заболеваемостью кампилобактериозом в течение 2010 г. Эти меры позволили существенно уменьшить частоту аксональных форм: с 25 до 13 % [34].

При анализе результатов сравнения групп больных по используемым шкалам неврологического статуса, тяжести и инвалидизации было выявлено, что, несмотря на общую универсальность и удобство в использовании каждой отдельной шкалы применительно к нашим пациентам, их информативность и показательность в разных ситуациях различались. Так, несмотря на широкий охват оценки силы различных групп мышц, чувствительные нарушения в шкале NIS не рассматриваются подробно, а только по принципу «да/нет», без учета объема поражения, вследствие чего шкала недостаточно точна, поэтому показанные нами результаты до и после лечения не слишком отличаются друг от друга. Интересно, что при сравнении мышечной силы ног в группах ОВДП и ОМАН/ОМСАН статистически достоверную разницу показала только шкала NIS в отличие от MRCss и INCAT. Можно считать, что это результат наиболее подробной оценки отдельных групп мышц по шкале NIS, что делает ее более точной по сравнению с двумя другими. Шкалы Бартела и R-ODS оказались гораздо менее чувствительны в нашем исследовании. Хотя они показывали достоверную разницу в инвалидизации пациентов до и после лечения, диапазон их изменения был гораздо меньше, чем их максимально возможная

сумма баллов, зато они оказались более информативными при оценке отдаленных результатов лечения. Таким образом, при оценке неврологического статуса в остром периоде СГБ целесообразно использовать более чувствительные шкалы NIS и MRCss, а при сравнении отдаленных результатов лечения — пользоваться индексом Бартела и шкалой R-ODS. Шкала INCAT, так же как и САШ, подходит как для определения степени тяжести в остром периоде, так и для катamnестических исследований, обе просты, кратки, но при этом достаточно емки и позволяют сделать общую оценку состояния больного и его двигательных возможностей.

Выводы

В ходе настоящего исследования был выявлен ряд особенностей СГБ в российской популяции, в частности, более равномерное распределение больных по возрасту и полу. Доля аксональных форм оказалась выше, чем в странах Европы и Северной Америки, однако этот факт требует более детального изучения.

Впервые описано преобладание аксональных форм в весенне-летнее время, что, вероятно, связано с ростом заболеваемости кампилобактериозом в этот период. При этом большинство характеристик СГБ (триггерные факторы, тяжесть, ответ на терапию, сроки восстановления, а также менее благоприятное течение аксональных форм по сравнению с ОВДП) не отличается от мировых данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А. Синдром Гийена—Барре. М.: Интермедика, 2003. 240 с.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Алферова В.П. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки. *Анн клин и экспер неврол* 2008;1(2):47–51.
3. Pithadia A.B., Kakadia N. Guillain—Barré syndrome (GBS). *Pharmacological Reports* 2010;62:220–32.
4. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E., de Vries C.S. The epidemiology of Guillain—Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009;32(2):150–63.
5. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O.W. Population incidence of Guillain—Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123–33.
6. van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain—Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7(10):939–50.
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена—Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. *Журн неврол и психиатр* 2013;4:45–9.
8. Hughes R.A., Cornblath D.R. Gullain—Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653–66.
9. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к гликозидам периферических нервов при синдроме Гийена—Барре. *Анн неврол* 2013;7(1):4–11.
10. Ho T.W., Mishu B., Li C.Y. Gullain—Barré syndrome in Northern China. Relationship to *Campylobacter* Jejuni infection and antiglycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597–605.
11. Yuki N. Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 2005;17:577–82.
12. Lehmann H.C., Hartung H.P., Kieseier B.C., Hughes R.A. Guillain—Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):643–51.
13. Yuki N., Hartung H.-P. Guillain—Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294–304.
14. Baig F., Knopp M., Rajabally Y.A. Diagnosis, epidemiology and treatment of inflammatory neuropathies. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;3(7):80–5.
15. Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F. et al. An acute axonal form of Guillain—Barré polyneuropathy. *Brain* 1986;109 (Pt 6):1115–26.
16. Wee A.S., Abernathy S.D. The sural sensory nerve is usually spared in Guillain—Barré syndrome. *J Miss State Med Assoc* 2003;44:251–55.
17. Ye Y., Wang K., Deng F., Xing Y. Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain—Barré syndrome in Northeastern China. *Muscle & Nerve* 2013;47(1):68–71.
18. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al. Electrophysiological classification of Guillain—Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain—Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44(5):780–8.
19. John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. Medical Research Council. *Int J Rehabil Res* 1984;7(2):173–81.
20. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
21. van Nes S.I., Vanhoutte E.K., van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-

- mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2002.
 23. Rajabally Y.A., Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(7):711–8.
 24. van Konigsveld R., van Doorn P.A., Shmitz P.I. et al. Mild forms of Gullain–Barré syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. *Neurology* 2000;54:620–25.
 25. Koga M., Yuki N., Hirata K. Antecedent symptoms of Guillain–Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand* 2001;103:278–87.
 26. Uncini A., Manzoli C., Notturmo F. et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain–Barre syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1157–63.
 27. Hughes R.A.C., Swan A.V., Raphaël J.S. et al. Immunotherapy for Gullain–Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007;130:2245–57.
 28. Пирадов М.А., Городецкий В.М., Рябинкина Ю.В. и др. Профилактика венозных тромбозмобилических осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больных с острой воспалительной полиневропатией (синдром Гийена–Барре). *Анн клин и экспер неврол* 2012;1(6):41–6.
 29. Hughes R.A., Pritchard J., Hadden R.D. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Gullain–Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3(CD008630).
 30. Kuwabara S., Ogawara K., Misawa S. et al. Sensory nerve conduction in demyelinating and axonal Guillain–Barré syndromes. *Eur Neurol* 2004;51(4):196–8.
 31. Ho T.W., Li C.Y., Cornblath D.R. et al. Patterns of recovery in the Guillain–Barré syndromes. *Neurology* 1997;48(3):695–700.
 32. Kuwabara S., Mori M., Ogawara K. et al. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain–Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(4):560–2.
 33. Uncini A., Yuki N. Electrophysiologic and immunopathologic correlates in Guillain–Barré syndrome subtypes. *Expert Rev Neurother* 2009;9(6):869–84.
 34. Baker M.G., Kvalsvig A., Zhang J. et al. Declining Guillain–Barre syndrome after campylobacteriosis control, New Zealand, 1988–2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(2):226–33.
 35. Koga M., Takahashi M., Masuda M. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain–Barré syndrome. *Neurology* 2005;65:1376–81.
 36. Susuki K., Rasband M.N., Tohyama K. et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007;27(15):3956–67.
 37. Yuki N., Susuki K., Koga M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain–Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11404–9.
 38. Nachamkin I., Allos B.M., Ho T. Campylobacter species and Guillain–Barré syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):555–67.
 39. Yuki N. Guillain–Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist’s journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2012;88(7):299–326.
 40. Kuwabara S. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit axonal or demyelinating Guillain–Barré syndrome, or both? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):238.
 40. Прудникова В.Д., Александрова В.В., Токарева Л.А. и др. Клинико-лабораторная характеристика кампилобактериоза в Липецкой области. 2005. Материалы 18-й Межрегиональной НПК «Актуальные вопросы повышения эффективности здравоохранения». Липецк, 2005.

Применение кетонала при поясничной боли

П.Р. Камчатнов¹, Х.Я. Умарова²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва;

² Чеченский государственный университет, Грозный

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pravkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) — один из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов. Течение ПБ характеризуется склонностью к частому рецидивированию и связано со значительными материальными затратами на оказание медицинской помощи. При лечении пациентов с ПБ применяется широкий спектр противоболевых лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов. Назначение последних может быть связано с повышением риска развития нежелательных побочных эффектов со стороны внутренних органов. Снижение риска развития нежелательных эффектов возможно при широком использовании немедикаментозных методов лечения и раннем расширении двигательного режима больного. Обеспечение эффективности терапии при снижении вероятности развития побочных эффектов возможно при проведении относительно коротких курсов лечения эффективными препаратами. Рассматриваются преимущества применения лекарственных форм кетопрофена (кетонал) у пациентов с ПБ.

Ключевые слова: поясничная боль, лечение, побочные эффекты, кетопрофен, кетонал

Use of ketonal in lumbago

P.R. Kamchatnov¹, Kh. Ya. Umarova²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

² Chechen State University, Grozny

Lumbago is one of the most common musculoskeletal pain syndromes. The course of lumbago shows a tendency towards frequent relapses and is associated with the significant material costs of medical care. A wide range of analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs in particular, whose administration may be linked with an increased risk for adverse visceral reactions, is used to treat patient with lumbago. The risk of their side effects may be reduced by the extensive use of non-drug treatments and the early expansion of a motor regimen in a patient. Therapeutic effectiveness in reducing the likelihood of adverse reactions may be provided by short-term treatment with effective drugs. The advantages of using ketoprofen (ketonal) formulations in patients with lumbago are considered.

Key words: lumbago, treatment, side effects, ketoprofen, ketonal.

Поясничная боль (ПБ) является одним из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов (БС), в основе которого лежат дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника, а также мышечно-тонические расстройства. Получены данные о том, что распространенность ПБ в популяции составляет от 46 до 76 % [1]. На протяжении 12 мес как минимум один эпизод ПБ переносят 50–80 % взрослого населения, а на протяжении последующих 12 мес у 2/3 пациентов развивается рецидив БС, причем у 15 % из них боль носит интенсивный характер [2]. Как свидетельствуют результаты ряда эпидемиологических исследований, в некоторых популяциях индустриального общества все его члены на протяжении жизни переносят не менее 1 эпизода ПБ [3].

Несмотря на то, что на сегодняшний день разработаны алгоритмы диагностики и лечения пациентов с ПБ, имеются системы реабилитационных мероприятий для обеспечения эффективного восстановительного лечения, число пациентов остается значительным,

а материальные потери, обусловленные ПБ, исключительно высокими [4]. Серьезную проблему представляет собой выбор оптимальной диагностической и терапевтической тактики, способной обеспечить своевременное достижение положительного лечебного эффекта при относительно невысокой стоимости лечения. Как свидетельствуют результаты анализа нескольких десятков случаев обращения за медицинской помощью по поводу ПБ и других мышечно-скелетных болей к врачам общей практики, на протяжении 10 лет (с 1999–2000 до 2009–2010 гг.) наблюдается отчетливая тенденция к снижению частоты применения нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков (с 36,9 до 24,5 %) [5]. Одновременно за указанный период времени было зарегистрировано нарастание частоты случаев назначения наркотических препаратов (в первую очередь слабых опиоидов) с 19,3 до 29,1 % случаев. При этом наблюдается значительное увеличение направления пациентов на консультацию специалистов, необходимость которой не всегда явля-

ется целесообразной (с 6,8 до 14,0 %), а также проведение дорогостоящего инструментального обследования, в первую очередь компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (с 7,2 до 11,3 %). Совокупностью указанных факторов объясняется тот факт, что суммарные расходы на ведение пациентов с ПБ неуклонно возрастают, при том что эффективность медицинской помощи таким больным и сроки временной утраты трудоспособности не снижаются. Важным следствием не всегда адекватной терапевтической тактики среди пациентов с ПБ является нарастание случаев формирования хронического БС. Так, результаты репрезентативного исследования, проведенного методом телефонного анкетирования в Северной Каролине (США), показали, что с 1992 по 2006 г. число пациентов с хронической ПБ возросло с 3,9 до 10,2 % [6]. В целом считается, что наряду с острыми сезонными респираторными инфекциями, тревожными и депрессивными расстройствами ПБ представляет собой одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [7].

Частое поражение именно поясничного отдела обусловлено рядом анатомических и физиологических причин. Именно на позвонки этой области приходится максимальная физическая нагрузка, обусловленная весом туловища, в позвоночных двигательных сегментах поясницы осуществляется значительный объем движений в различных плоскостях сгибание-разгибание, повороты в стороны, ротация, что обуславливает значительные нагрузки на суставные поверхности и непосредственно на межпозвонковые диски. В соответствии с современными представлениями о причинах возникновения ПБ в качестве ведущей причины ее возникновения признается артроз дугоотростчатых и крупных суставов позвоночника [8]. Нередкими причинами развития БС являются гипертрофия связочного аппарата, расположенного как в просвете спинального канала, так и вне его, врожденные особенности строения позвоночника, создающие предрасположенность к возникновению ПБ. Оссификация связок позвоночника, особенно задней продольной связки, вызывает значительное увеличение ее размеров, создает условия для сдавления как спинальных корешков, так и непосредственно спинного мозга с развитием БС или миелопатии, причем частота таких изменений нарастает с возрастом [9].

В настоящее время в значительной степени пересмотрен взгляд на остеохондроз, как на ведущую причину возникновения ПБ. Несмотря на то, что развивающиеся при этом нарушения амортизирующих свойств пульпозного ядра межпозвонкового диска и изменения его фиброзного кольца нарушают нормальную биомеханику, сами по себе они редко вызывают боль [10]. Серьезным осложнением остеохондроза межпозвонковых дисков является разрыв фиброзного кольца с последующим формированием

грыжи диска, способной вызывать компрессию спинального корешка. Вероятность развития болевого корешкового синдрома возрастает при образовании грыжи крупных размеров, ее секвестрации, ведущей к риску ее смещения в просвет спинального канала. Вместе с тем далеко не всегда имеется полное соответствие радиологической картины и клинических проявлений заболевания. Нередко даже достаточно крупных размеров грыжа межпозвонкового диска, обнаруженная при радиологическом обследовании, не является причиной БС, представляя собой, по сути дела, диагностическую находку [11]. Указанное замечание в полной мере относится к грыжам Шморля, наличие которых не может рассматриваться в качестве причины развития ПБ.

Кроме дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника (остеоартроз, спондилез, остеохондроз и их сочетание), в формировании ПБ важную роль играет стойкий мышечный спазм, вызывающий значительные нарушения осанки с формированием аномального, несвойственного индивидууму двигательного стереотипа. Сам по себе мышечный спазм на определенном этапе развития заболевания выполняет защитную функцию за счет ограничения избыточной подвижности и предупреждения появления или усиления болевых ощущений при движении. Вместе с тем в последующем он сам превращается в патогенетический фактор поддержания ПБ, способствующий стойкому нарушению статико-динамических функций. Кроме того, изменения, развивающиеся в мышечной ткани, сами становятся важным источником болевой импульсации.

ПБ, обусловленная совокупностью дегенеративных изменений тканей позвоночника и мышечнотоническими нарушениями, несмотря на высокую вероятность возникновения рецидивов, носит благоприятный характер — БС купируется или интенсивность его уменьшается на протяжении 6–8 мес. У ряда пациентов (5–10 %) имеется высокая вероятность формирования хронического БС. Помимо механических факторов, в частности выраженных изменений суставных поверхностей, грубой гипертрофии связочного аппарата, компрессии спинального корешка грыжей межпозвонкового диска, в формировании хронической ПБ принимают участие и другие факторы. Риск ее развития в значительной степени определяется эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожных, депрессивных нарушений [12]. Убедительно продемонстрировано, что особенности психоэмоционального состояния пациента, характер его социального функционирования являются важными факторами риска и предикторами хронизации ПБ [13]. Этот факт имеет большое практическое значение, так как в данной ситуации попытки оказания терапевтического воздействия только на структурные изменения тканей позвоночника,

назначение противоболевой терапии оказываются малоэффективными. В рассматриваемой ситуации БС не только не купируется, но, напротив, приобретает затяжной характер, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему нарастанию тревожных и депрессивных нарушений, формированию у пациента уверенности в сложном характере и неизлечимости имеющегося у него заболевания. В связи с этим ПБ приобретает стойкий характер, приверженность пациента к проводимой терапии резко снижается и, соответственно, снижается эффективность лечения.

В связи с этим значительный практический интерес представляет концепция синдрома офисного работника (син.: офисный синдром), который часто развивается при сочетании неадекватных для индивидуума физических и эмоциональных нагрузок. В формировании указанного синдрома важную роль играют как биомеханические факторы, в частности характер и интенсивность статических и динамических физических нагрузок (длительное пребывание в неудобном положении, отсутствие динамических физических нагрузок или их несистематический, избыточный характер), так и стойкое психоэмоциональное напряжение. Целый ряд личностных особенностей пациента, в первую очередь повышенная тревожность, гипертрофированное чувство ответственности, элементы перфекционизма и некоторые другие, вносят свой вклад в формирование и поддержание болевого скелетно-мышечного синдрома [14]. Имеются данные о том, что вследствие имеющихся особенностей характера трудовой деятельности к его развитию предрасположены медицинские работники [15]. Не вызывает сомнения, что верная трактовка имеющихся у пациента жалоб и результатов клинико-инструментального обследования, определение соотношения механических и психологических причин развития БС способны служить основой выбора правильной терапевтической тактики. Представляется важным, что своевременное установление эмоционального компонента ПБ и обеспечение эффективных мероприятий, направленных на его устранение, могут снизить риск развития хронической боли.

Важнейшие задачи диагностики и дифференциальной диагностики ПБ — установление ведущего клинического синдрома, выяснение его основной причины и исключение ряда соматических специфических по своему происхождению заболеваний. Основными направлениями дифференциальной диагностики являются исключение новообразований, воспалительных и травматических поражений костно-мышечной и нервной систем [16]. Позволяют предположить вторичный характер имеющегося БС перенесенные онкологические заболевания, указания на имевшую в недавнем прошлом травму, особенно у пожилых пациентов, страдающих остеопорозом. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость

установления факторов риска его развития, таких, как гормональные изменения в организме, недостаточная масса тела, эпизод длительного (более 3 мес) приема некоторых препаратов (прежде всего кортикостероидов). Высок риск воспалительных поражений костной (остеомиелит) и мышечной (локальные гнойные процессы) ткани у больных с иммунодефицитом, септическим состоянием, в частности при наличии наркотической зависимости. Необходимо также иметь в виду вероятность специфических инфекций, в первую очередь туберкулеза. В то же время трактовка анамнестических данных и особенностей клинических проявлений ПБ требуют осторожности, поскольку диагностическая ценность выявленных признаков может быть различной [17]. Исключительно важной и сложной задачей клинициста является исключение соматических заболеваний, при которых интенсивность и некоторые проявления болевого синдрома способны симулировать клиническую картину вертеброгенной ПБ [18].

Установлению верного диагноза и, соответственно, выбору правильной тактики лечения способствует использование радиологического обследования. Наиболее информативны КТ, МРТ, в значительно меньшей степени суждение о диагнозе может основываться на результатах рентгенологического исследования позвоночника. Проведение детального обследования необходимо при наличии аргументированных подозрений на вторичный характер ПБ — при нарастании интенсивности боли, несмотря на проводимую терапию, при указании на сопутствующие соматические заболевания (воспалительные, онкологические), способные привести к развитию ПБ, обсуждении вопроса о необходимости хирургического вмешательства. Нецелесообразно проведение повторных обследований при стабильной клинической картине заболевания, так как необоснованные повторные обследования не влияют на тактику лечения и увеличивают его итоговую стоимость. Предполагаемое инструментальное обследование должно быть обосновано, больному необходимо четко разъяснить цель проводимых диагностических мероприятий, чтобы у пациента не сложилось неверного представления о тяжести и исключительности имеющегося у него заболевания, о наличии у лечащего врача или специалистов-консультантов сомнений в правильности установленного диагноза. Исключительно важны аккуратность и взвешенность в трактовке полученных результатов, объяснение их пациенту в доступной и понятной для него форме с целью избежать ятрогенных эффектов.

Основные задачи лечения пациентов с ПБ — максимально раннее купирование БС и восстановление функциональной активности больного. Необходимо отметить, что купирование БС является не самоцелью, а средством обеспечения возможности расширения двигательного режима пациента, обеспечения незави-

симости больного от посторонней помощи в повседневном быту, повышения качества жизни. Использование возможностей медикаментозного лечения, направленного на устранение БС, только одна из задач проводимого лечения. В этой ситуации трудно переоценить роль коррекции имеющихся эмоциональных нарушений, боязни больного перед расширением объема физических нагрузок, устранения психологического барьера, затрудняющего возвращение к привычному образу жизни. В связи с этим необходимо проведение разъяснительной терапии, направленной на формирование у больного уверенности в доброкачественном характере своего заболевания и скорейшем наступлении выздоровления. Вовлечение пациента в лечебный процесс, постепенное расширение объема физической активности с применением комплекса адекватно подобранных физических упражнений — неотъемлемые компоненты терапевтического процесса. По мере купирования БС, при достижении его переносимого уровня необходимо использовать широкий спектр физиотерапевтических способов лечения, массаж, лечебную гимнастику, мануальную терапию [11].

С целью купирования ПБ в настоящее время наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вследствие их выраженного обезболивающего и противовоспалительного эффекта и некоторые ненаркотические анальгетики [19]. Применительно к пациентам с ПБ наиболее важен именно противоболевой эффект препаратов рассматриваемой группы. В Российской Федерации относительно реже, чем, например, в странах Северной Америки, применяются слабые опиоиды у пациентов с ПБ. Назначение НПВП оказывается более эффективным для устранения локальной ПБ, чем для купирования болевого корешкового синдрома [11, 13].

Противоболевая активность НПВП обусловлена их способностью ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), благодаря которой в тканях уменьшается концентрация так называемых аллогенов, вызывающих и поддерживающих болевые ощущения. Вместе с тем применение этих препаратов ведет не только к своевременному устранению боли, но и сопряжено с целым рядом нежелательных побочных эффектов. Убедительно показано, что использование НПВП, обладающих способностью ингибировать обе изоформы ЦОГ, связано с повышением риска развития гастроинтестинальных осложнений, так как такие препараты обладают ulcerогенным эффектом [20]. Риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта повышен у пациентов, перенесших язвенную болезнь желудка, при одновременном назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты, не прямых антикоагулянтов, глюкокортикоидов, других НПВП, а также при превышении разовых и суточных терапевтических дозировок. Считают также, что фак-

торами риска ulcerогенного эффекта являются женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori*.

Некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют существенное преимущество, обладая минимальным повреждающим воздействием на слизистую желудка и, соответственно, оказывая менее значимый ulcerогенный эффект. В то же время препараты этой группы обладают кардиотоксическим действием, которое особенно явно выражено при длительном применении [21]. Так, было убедительно продемонстрировано повышение риска развития инфаркта миокарда, особенно у пациентов с другими факторами сердечно-сосудистого риска, а также перенесших в течение предшествующих 6 мес эпизод острой коронарной ишемии. В связи с этим нецелесообразно их применение у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом.

Необходимо отметить, что назначение НПВП добавляется к другим лекарственным препаратам, которые пациент должен получать по поводу имеющихся у него заболеваний. Необходимость одновременного приема нескольких препаратов особенно актуальна для пациентов старших возрастных групп, характеризующихся полиморбидностью. В данной ситуации риск нежелательных побочных эффектов значительно возрастает, возникает реальная угроза лекарственных взаимодействий, создаются условия для поражения печени, почек, других внутренних органов.

С учетом вышесказанного курс лечения НПВП не должен превышать сроков, необходимых для купирования острого БС. Для лечения пациентов с ПБ, как правило, нет необходимости в длительном применении НПВП, сроки их применения не должны превышать времени, достаточного для обеспечения приемлемого уровня болевых ощущений. Больной также должен быть информирован о том, что, несмотря на высокую противоболевую эффективность препаратов данной группы, само по себе устранение болевых ощущений не может служить гарантией предупреждения превращения острой боли в хроническую, а также не может рассматриваться в качестве средства профилактики последующих обострений. Такая информация позволит избежать ненужного приема лекарственных препаратов в «профилактических целях» и снизит риск развития нежелательных побочных эффектов.

Эффективным, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике представителем НПВП является кетонал® (кетопрофен), который на протяжении многих лет применяется у пациентов со скелетно-мышечными БС, в частности с ПБ [22]. Кетонал® представляет собой производное пропионовой кислоты, которое за счет угнетения активности циклооксигеназы 1-го и 2-го типов реализует свое противоболевое и противовоспалительное действие. Обладая характерным для НПВП спектром фармакологических эффек-

тов, кетонал® имеет ряд особенностей. Так, благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, помимо периферического, он способен оказывать центральный анальгетический эффект. Другая важная, с точки зрения клинициста, особенность действия кетонала® — отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань (частого осложнения применения многих представителей НПВП, особенно при их длительном назначении). Отметим несомненно важный момент: препарат не обладает гепатотоксическим действием, что необходимо принимать во внимание при проведении комбинированного лечения, требующего назначения нескольких препаратов у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, было установлено, что обезболивающий эффект кетонала® не носит прямого дозозависимого характера. Так, было продемонстрировано, что при необходимости купирования острого БС применение препарата в суточной дозе 300 мг существенным образом не превышало эффективности использования 200 мг/сут [23], что исключает необходимость превышения рекомендованных дозировок при лечении пациентов с ПБ. Следует также отметить, что увеличение дозы применяемого препарата до 300 мг/сут не связано с частотой развития нежелательных побочных эффектов.

Итогом многочисленных клинических исследований явился факт установления высокой эффективности кетонала® при разных острых БС. Продemonстрирован его мощный противоболевой эффект при острой посттравматической боли, БС, возникающих вследствие перенесенного оперативного вмешательства в челюстно-лицевой, абдоминальной хирургии. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, в которых противоболевая эффективность кетопрофена сравнивалась с традиционно применяемыми НПВП, свидетельствуют о его достаточной эффективности и хорошей переносимости.

Кетонал® хорошо зарекомендовал себя при применении у пациентов с разнообразными мышечно-скелетными болями, в частности с острой ПБ, вследствие чего он рекомендован многочисленными региональными и международными рекомендациями для терапии таких пациентов [11, 24]. Важно, что применение кетопрофена позволяет достоверно сократить сроки лечения, быстрее купировать обострение ПБ, обеспечивает более раннее расширение двигательного режима, что, в итоге приводит к повышению качества жизни больных [25].

Важно, что кетонал® выпускается в виде различных лекарственных форм — для парентерального введения, перорального применения, в виде ректальных суппозиторий, а также в формах для наружного местного применения. Несомненный интерес представляет лекарственная форма кетонал® дуо, которая характеризуется способностью обеспечивать адекватную концентрацию препарата

в крови. В ее состав входят гранулы, высвобождающие препарат из пеллет с разной скоростью: одни — немедленно, обеспечивая быстрое наступление обезболивающего эффекта, другие, с определенными химическими и химико-физическими особенностями, — постепенно и в более поздние сроки. Благодаря этому обеспечивается возможность поддержания стабильной и предсказуемой концентрации препарата в крови на протяжении 20–24 ч, что, несомненно, отличает кетонал® дуо от традиционно применяемых лекарственных форм, требующих 2–3-кратного приема в течение суток. Важно, что кетонал® дуо может назначаться пациентам, которые получают лечение в амбулаторных условиях, продолжая свою трудовую деятельность, при этом имея ограниченные возможности для регулярного применения препарата в течение суток. Также важно, что уменьшение кратности приема препарата на протяжении суток (однократный прием) ассоциирован с повышением приверженности больного к лечению.

В целом многообразие форм выпуска кетонала® обеспечивает возможность индивидуализированного лечения, в зависимости от интенсивности и характера ПБ, а также конкретных условий проведения терапии (амбулаторная, стационарная), предпочтения больного тех или иных лекарственных форм. Такое разнообразие лекарственных форм позволяет реализовать принцип ступенчатой терапии. Например, при острой ПБ, требующей экстренного купирования боли, целесообразно парентеральное введение препарата, способное обеспечить быстрое наступление эффекта. Такой способ лечения целесообразен в условиях оказания экстренной медицинской помощи, в терапии в условиях стационара, при начале терапии. При наличии БС слабой и умеренной интенсивности возможно применение энтеральных лекарственных форм кетонала®, которые характеризуются сочетанием достаточного клинического эффекта и хорошей переносимости.

Благодаря хорошей переносимости кетонал® может назначаться различным пациентам, в частности больным старше 75 лет. Следует, однако, учитывать имеющийся риск гастроинтестинальных осложнений и проводить лечение при одновременном назначении ингибиторов протонной помпы. Вследствие того, что некоторые препараты из класса НПВП и гастропротекторы могут метаболизироваться идентичными цитохромоксидазами, следует разносить их прием во времени на 2–4 ч, что обеспечит сохранение терапевтического эффекта. Следует также отметить возможность применения и накожных лекарственных форм кетонала®, применение которых способно обеспечить максимальную локальную (в месте нанесения) концентрацию препарата при минимизации его системного действия.

Таким образом, кетонал® (кетопрофен), как препарат, обладающий благоприятным терапевтическим профилем, может широко использоваться в возрастной когорте пациентов с различными вариантами ПБ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Parsons S., Breen A., Foster N. et al. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract* 2007;24:308–16.
2. Hall H., McIntosh G. Low back pain (acute) *Clin Evid* 2008;2008:1102–8.
3. Schneider S., Schmitt H., Zoller S., Schiltewolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(4):253–69.
4. Croft P. Is life becoming more of a pain? *BMJ* 2000;320:1552–3.
5. Mafi J.N., McCarthy E.P., Davis R.B., Landon B.E. Worsening trends in the management and treatment of back pain. *JAMA Intern Med* 2013;173:1573.
6. Freburger J., Holmes G., Agans R. et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009;169:251–258.
7. Kim T., Montejano L., Cao Z., Zhao Y. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res* 2012;5:23–30.
8. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань, 2010. 272 с.
9. Okumura T., Ohhira M., Kumei S., Nozu T. A higher frequency of lumbar ossification of the posterior longitudinal ligament in elderly in an outpatient clinic in Japan. *Int J Gener Med* 2013;6:729–32.
10. Никифоров А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. 256 с.
11. Delitto A., George S., Van Dillen L. et al. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 2012;42(4):A1–57.
12. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром. *РМЖ. Неврология* 2012;8;1902–8.
13. Poitras S., Durand M., Côté A., Tousignant M. Guidelines on low back pain disability: interprofessional comparison of use between general practitioners, occupational therapists, and physiotherapists. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(14):1252–9.
14. Montero-Marin J., Garcia-Campayo J., Fajo-Pascual M. et al. Sociodemographic and occupational risk factors associated with the development of different burnout types: the cross-sectional University of Zaragoza study. *BMC Psychiatry* 2011;11:49–54.
15. Carter P. 2013 was a horrible year for nursing—nurses are “burnt out”. *BMJ* 2014;348:g126 doi: 10.1136/bmj.g126.
16. Scott N., Moga C., Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manage* 2010;15(6):392–400.
17. Williams C., Henschke N., Maher C. et al. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;1:CD008643.
18. Wertli M., Ruchti K., Steurer J., Held U. Diagnostic indicators of non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Nov 8;11:239. doi: 10.1186/1741-7015-11-239.
19. McCormack K., Urquhart E. Correlation between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal models. *Drug Invest* 1995;9:88–97.
20. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*, Early Online Publication, 30 May 2013; doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
21. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:13:1–12.
22. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2013;2:20–7.
23. Riou B., Plaisance P., Lecomte F. et al. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2013 Jul 24. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01072.x.
24. Дамулин И.В. Терапевтические возможности при болях в спине вертеброгенного генеза (применение кетопрофена и другие методы лечения). *Журн неврол и психиатр* 2014;2:81–6.
25. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478–91.

КЕТОНАЛ®

кетопрофен

ДОЛГОСРОЧНАЯ ПОБЕДА
НАД БОЛЬЮ И ВОСПАЛЕНИЕМ
С ПЕРВЫХ МИНУТ ДЕЙСТВИЯ^{1,2}



Реклама



ЛСР-008841/08

- ✓ Быстрый и пролонгированный эффект, благодаря двойному высвобождению кетопрофена¹
- ✓ Удобный режим дозирования — 1 капсула в день¹
- ✓ Без ограничений по длительности курса лечения¹

 **SANDOZ**
a Novartis company

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

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал®; Кетонал® ДУО. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: кетопрофен. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит; серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит — болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра, псевдоподагра; остеоартроз; болевой синдром: головная боль; тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит; посттравматический и послеоперационный болевой синдром; болевой синдром при онкологических заболеваниях; альгодисменорея. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ должны соответствовать форме выпуска. Внутрь: капсулы 50мг, таблетки 100мг покрытые пленочной оболочкой, таблетки и капсулы пролонгированного действия 150 мг. Капсулы и таблетки следует принимать во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл). Кратность приема зависит от формы выпуска 1-3 раза в день. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сутки. Внутривенно: инфузия раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50мг/мл 2 мл 1-2 раза в день. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сутки. Внутримышечно: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50мг/мл 2-4 мл (1-2 ампулы) разведенные в 100-500мл инфузионного раствора в условиях стационара. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; детский возраст (до 15 лет). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: кожные реакции (зуд, крапивница); диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; головная боль.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кетонал® ДУО. Длительность действия препарата Кетонал® ДУО — 24 часа.
2. С момента начала взаимодействия кетопрофена и ЦОГ.

* Швейцарский подход к качеству

RU1403187781

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

Клиническое наблюдение ребенка с сочетанной генетической патологией: муковисцидозом и лице-лопаточно-плечевой прогрессирующей миодистрофией

О.А. Ключкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедьяров, Х.М. Каримова
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Андреевна Ключкова klochkova_oa@nczd.ru

В статье представлено описание редкого клинического наблюдения ребенка с сочетанной подтвержденной наследственной патологией: муковисцидозом (мутации F508del и E92K) и лице-лопаточно-плечевой миодистрофией (ЛЛПМ) (мозаичная делеция 4q35 хромосомы). На примере описываемого случая представлена клиническая картина инфантильной формы ЛЛПМ, приведены результаты катamnестического наблюдения пациентки. Собственные клинические наблюдения сопоставлены с данными литературы о ЛЛПМ, обсужден вопрос генетической гетерогенности ЛЛПМ. Также рассматривается необходимость мультидисциплинарного подхода при реабилитации и лечении подобных пациентов в условиях сопутствующей наследственной патологии.

Ключевые слова: лице-лопаточно-плечевая миодистрофия, миодистрофия Ландузи–Дежерина, муковисцидоз, электронейромиография, прогрессирующая миодистрофия

Case report of a child with combined genetic pathology: cystic fibrosis and facioscapulohumeral progressive muscular dystrophy

O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, A.M. Mamedyarov, H.M. Karimova
Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents a rare case of a child with a laboratory confirmed combination of several inherited diseases: cystic fibrosis (mutations F508del and E92K) and facioscapulohumeral progressive muscular dystrophy (FSHD). Through the example of the case authors describe the clinical findings of the infantile form of FSHD and the results of prolonged patient's follow-up. Own clinical data are compared to the literature review. There is also a discussion about genetic heterogeneity of FSHD and complex rehabilitation approaches in case of associated genetic pathology.

Key words: facioscapulohumeral muscular dystrophy, Landouzy–Dejerine muscular dystrophy, cystic fibrosis, electromyography, progressive muscular dystrophy

Сочетание нескольких наследственных синдромов у 1 пациента — явление казуистическое и сложное как с точки зрения своевременной диагностики всех заболеваний, так и с точки зрения выбора приоритетных подходов в лечении, учитывающих специфику сопутствующей патологии. Наличие и выявление 2 и более несвязанных мутаций у 1 ребенка наблюдается редко. Это обусловлено тем, что накопление генетических «ошибок» у плода ведет к значительному риску спонтанного прерывания беременности, а ребенок, родившийся с сочетанной генетической патологией, может не дожить до верификации всех диагнозов в связи с тяжестью состояния и сложностями молекулярно-генетической диагностики отдельных синдромов. Большой интерес представляет предлагаемый клинический разбор пациентки, длительное время наблюдавшейся по поводу подтвержденного муковисцидоза и демонстрировавшей с раннего детского возраста характерные признаки нервно-мышечного забо-

левания, «маскировавшегося» под симптомы установленной наследственной патологии.

Муковисцидоз — моногенное наследственное заболевание, встречающееся в России с частотой 1:4900 новорожденных. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутацией в гене *CFTR* на длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2). Описано более 1,5 тыс. мутаций, из которых в России наиболее распространена F508del, составляющая около 55 % всех мутаций при муковисцидозе. Мутация E92K также относится к сравнительно часто встречающимся для гена *CFTR*. Учитывая полиорганный характер поражения при муковисцидозе, высокую частоту встречаемости и эффективность своевременно начатого лечения, с 2006 г. скрининг на муковисцидоз включили в обязательное обследование новорожденных в России [1, 2].

Мутация гена муковисцидоза приводит к нарушению функции белка, локализующегося в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых

железах, поджелудочной железе, кишечнике и обеспечивающих трансмембранный транспорт ионов хлора. Результатом нарушения функции становится блок транспорта ионов хлора и увеличение абсорбции ионов натрия, что приводит к снижению или полному прекращению секреции жидкости через мембрану эпителиальных клеток и, соответственно, увеличению вязкости секретов затронутых органов. В отсутствие лечения данный генетический дефект приводит к мультисистемному поражению, развитию хронических инфекционных процессов в дыхательной системе, патологическим изменениям структуры и функции органов желудочно-кишечного тракта, снижению нутритивного статуса ребенка, ранней тяжелой инвалидизации [3].

Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (ЛЛПМ), также известная как миодистрофия Ландузи – Дежерина, является редким наследственным заболеванием, встречающимся, по разным данным, с частотой от 0,2 до 2 случая на 100 тыс. населения [4–6]. Приоритет описания данной патологии по-прежнему вызывает дискуссии. Ряд авторов отдают предпочтение Ландузи и Дежерину (1884 г.) [7], другие – Дюшенну (1862 г.) [8], представившему эту болезнь под названием «прогрессирующая мышечная атрофия детства». По мнению Д.И. Руденко и соавт., проводивших подробный анализ работ, посвященных ЛЛПМ, Ландузи и Дежерин описали необычный вариант мышечной дистрофии, названный исследователями лице-лопаточно-перонеальной конечностной миодистрофией (ЛЛПКМ нисходящая, с «перескакиванием») и отличавшийся от постепенно нисходящего варианта, который впервые был распознан Дюшенном [9]. Позднее эти 2 различные миопатии, с различной последовательностью поражения мышц, были включены в 1 группу, которая получила название лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофии.

ЛЛПМ – генетически и клинически гетерогенное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. В 90–95 % семей болезнь обусловлено делецией в хромосомном локусе 4q35, это так называемая ЛЛПМ 1-го типа, или FSHD1, FSHD1A (OMIM 158900 [5, 10]). Еще в 5–10 % семей клинически сходная картина обусловлена мутациями в локусе 10q26 – FSHD2, FSHD1B (OMIM 158901). В некоторых семьях с типичными проявлениями заболевания показано отсутствие сцепления с маркерами области 4q35 и 10q26, что указывает на еще большую генетическую гетерогенность.

У здоровых лиц в субтеломерной области 4q35 имеется от 11 до 150 повторяющихся участков, названных D4Z4 (фрагменты EcoRI от 41 до 350 kВ), тогда как пациенты с ЛЛПМ 1-го типа имеют от 1 до 10 фрагментов D4Z4 (EcoRI от 10 до 35 kВ) [11]. Ряд авторов описывают обратную зависимость между размерами делеции

у больных ЛЛПМ и возрастом появления симптомов [12, 13], а также тяжестью клинических проявлений [14–16], другие исследователи не находят описанной закономерности [9, 17, 18]. Нередким является соматический мозаицизм, более выраженный среди женщин с ЛЛПМ и встречающийся у 24–40 % пациентов с *de novo* мутацией [19, 20]. Точные биохимические механизмы патогенеза болезни остаются неясными.

При микроскопическом исследовании биоптатов скелетных мышц 20-летней пациентки с ЛЛПМ D.M. Slipetz и соавт. [21] обнаружили атрофию и выраженную неравномерность диаметра мышечных волокон. P. Reed с коллегами [22], используя конфокальную и электронную микроскопию мышечных биоптатов больных с ЛЛПМ, описали реорганизацию сарколеммы и подлежащего цитоскелета (увеличение более чем в 5 раз по сравнению с контролем расстояния между сарколеммой и ближайшими миофибриллами). Также были показаны изменения в структуре митохондрий и биохимической активности клеток печени и фибробластов кожи в отсутствие значимых мутаций митохондриальной ДНК у пациентов с ЛЛПМ [21].

Клиническая картина

В целом ЛЛПМ 1-го типа является относительно доброкачественной медленно прогрессирующей миодистрофией с началом в позднем детском или взрослом возрасте (средний возраст дебюта от 10 до 20 лет), существенно не нарушающей повседневную активность пациентов, не влияющей на репродуктивную функцию и приводящей к выраженной инвалидизации на поздних этапах течения.

Экспрессивность гена лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофии варьирует. В немалом проценте случаев (52,4 %) болезнь длительное время протекает бессимптомно [9]. Пациенты не предъявляют жалобы на двигательные нарушения даже на фоне инструментального выявления разной степени атрофии отдельных мышц или их порций, которые вовлекаются на ранней стадии у больных с развитой формой мышечной дистрофии. Изменения нормальной мимики и деформация плечевого пояса (опущенные надплечья, впалая грудная клетка и др.), возникающие в результате неравномерной атрофии мышц, появляются намного раньше, чем двигательные нарушения, заметные для больного.

В классическом «взрослом» варианте ЛЛПМ 1-го типа слабость в первую очередь затрагивает мышцы лица, верхних конечностей и плечевого пояса. Одним из ранних симптомов также может быть слабость мышц передней брюшной стенки, вначале не имеющая функциональных последствий, но проявляющаяся в виде положительного симптома Бивура*. G.I. Awerbuch

*Тест, предложенный английским неврологом Бивуром для определения уровня поражения спинного мозга. В случае ЛЛПМ слабость нижней части прямой мышцы живота, имеющая иную этиологию, тем не менее, также приводит к смещению пупка в краниальном направлении у пациента, лежащего на спине и пытающегося приподнять верхнюю часть тела.

и соавт. [23] рассматривали данный симптом как один из наиболее характерных для ЛЛПМ и не встречавшийся у пациентов с другими нервно-мышечными заболеваниями в описанной авторами группе.

Рано вовлекаются круговая мышца рта, нижние порции трапециевидных и передних зубчатых мышц, стернокостальные порции больших грудных мышц, плечелучевые, широчайшие мышцы спины и передние большеберцовые мышцы. На поздней стадии болезни присоединяется слабость мышц задней группы бедер, больших ягодичных мышц и иногда двуглавых мышц плеч. Четырехглавые мышцы бедер и средние ягодичные, как правило, не изменяются [9]. Большинство пациентов имеют гипотрофию и слабость мышц нижних конечностей, что, однако, не отражено в классическом названии ЛЛПМ. Характерна асимметричность вовлечения мышц.

Слабость мышц плечевого пояса вызывает как ограничение движений в суставах, так и появление выступающих «крыловидных» лопаток. Слабость лицевой мускулатуры у пациентов с ЛЛПМ приводит к формированию «застывшего» выражения лица, а также к невозможности надуть щеки, наморщить лоб, посвистеть и выполнить другие функциональные пробы. При этом дыхательные, бульбарные, экстраокулярные мышцы, как правило, остаются интактными. Нарушения глотания редки и описаны М. Wohlge-muth и соавт. у 10 из 87 пациентов в связи со слабостью жевательных мышц и мышц языка [24]. Описаны случаи врожденной аплазии части или целых мышц (большой грудной мышцы), причины которых неясны [25], атрофии мышц языка [26]. Наряду с этим у некоторых пациентов отмечаются псевдогипертрофии мышц голени на поздних стадиях развития болезни, что придает данной патологии клиническое сходство с миодистрофией Беккера [27].

Сопутствующими внемышечными симптомами ЛЛПМ могут быть сенсоневральная тугоухость умеренной и выраженной степени, аномалии сосудов сетчатки: телеангиэктазии, микроаневризмы, окклюзии и разрывы капилляров, наружный экссудативный ретинит Коатса [28–34]. Описаны спорадические случаи ЛЛПМ, сопровождающиеся снижением интеллекта [35], выраженной предсердной тахикардией, потребовавшей установки водителя ритма сердца [36].

При лабораторном исследовании выявляют повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови в среднем до 1,5–2 норм.

При электромиографическом исследовании проведение по периферическим нервам не страдает, при игольчатом исследовании выявляют признаки первично-мышечного поражения.

Наиболее тяжелой и быстро прогрессирующей является инфантильная форма ЛЛПМ 1-го типа, при которой первые симптомы заболевания возникают в среднем на 3–4-м годах жизни и приводят к обезд-

виженности пациентов к 15–20-летнему возрасту. Симптомы иногда появляются еще в грудном возрасте в виде двустороннего пареза мимических мышц, что может имитировать врожденное поражение лицевых нервов. В дальнейшем развиваются ринолалия, а иногда птоз [5]. Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость возникает спустя 1–2 года после дебюта и в первую очередь захватывает плечи, а затем мышцы таза. Для инфантильной формы в большей степени характерно возникновение контрактур, псевдогипертрофий мышц, сколиоза. В наиболее тяжелых из описанных случаев заболевание манифестирует на первом году жизни в виде гипомимии и инфантильных спазмов с дальнейшим развитием атрофии скелетных мышц, языка, парезом глазодвигательных мышц и выраженным снижением интеллекта [37].

В рамках нескольких поколений одной семьи неоднократно описаны случаи выявления как «взрослых», так и инфантильных форм ЛЛПМ, а также наличие «бессимптомных» родителей-носителей мозаичных мутаций у детей с ранним дебютом заболевания [38].

Представляем вниманию читателей описание собственного клинического наблюдения — уникального случая сочетания инфантильной формы ЛЛПМ 1-го типа у ребенка с ранее установленным другим наследственным заболеванием — муковисцидозом.

Клинический случай

Девочка П., 6 лет 8 мес, с 6 мес наблюдается в НЦЗД РАМН по поводу муковисцидоза.

Из анамнеза: родилась от 2-й беременности (1-я беременность завершилась искусственным прерыванием) у соматически здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве. В родословной случаев нервно-мышечных заболеваний не отмечалось. Беременность протекала с анемией на всем протяжении; наличие производственных и иных вредностей до и во время беременности мать пациентки отрицает. Роды первые, самостоятельные, в срок. Масса тела при рождении — 3070 г, рост — 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинация БЦЖ, против вируса гепатита В проведена в роддоме.

С рождения находилась на искусственном вскармливании в связи со слабостью сосания и выявленным сразу после рождения периферическим парезом левого лицевого нерва. Проводилось физиотерапевтическое лечение с умеренной положительной динамикой — сохранялся парез лицевых мышц, лагофталм слева.

По результатам неонатального скрининга заподозрено наличие муковисцидоза. В 3 мес диагноз подтвержден молекулярно-генетически (мутация F508del). Начато симптоматическое лечение (креон, пульмозим, ингаляции с гипертоническим раствором NaCl, урсофальк). В 5 мес перенесла пневмонию с формированием ателектаза верхней доли правого легкого, получала консервативную терапию. С 6 мес проходила курсы обследования и комплексной реабилитации в пульмонологическом отделении НЦЗД РАМН. Раннее

психомоторное развитие протекало соответственно возрасту.

В 2 года в связи с наличием у ребенка хронического заболевания легких, риском формирования легочной гипертензии было проведено эндоваскулярное закрытие ранее выявленного дефекта межпредсердной перегородки. Примерно в этом же возрасте родители заметили у девочки появление и нарастание воронкообразной деформации грудной клетки. Также с 2-летнего возраста появился гнусавый оттенок голоса, который связывали с разрастанием аденоидов II–III степени. После проведения аденэктомии гнусавость незначительно уменьшилась, но продолжала прогрессировать в дальнейшем.

Ребенок получал вакцинопрофилактику по индивидуальному графику. В 4 года после одномоментного введения вакцин против гепатита В и 5-валентной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции мать заметила быструю утомляемость ребенка. Девочка отказывалась ходить на большие расстояния, жаловалась на слабость ручек (неохотно поднимала ручки при одевании и раздевании); изменилась походка — ходила «на носочках», «утиной» походкой, с рекурвацией в коленных суставах.

К 5 годам ребенок практически перестал самостоятельно подниматься по лестнице, прогрессировали слабость проксимальных мышц конечностей, поясничный гиперлордоз (рис. 1), стали заметны отстоящие «крыловидные» лопатки (рис. 2), сохранялась остаточная ассиметричная слабость мимических мышц лица (рис. 3).

Ребенок был осмотрен неврологом, исследован уровень КФК в крови (1131 Ед/л). Заподозрено наличие сопутствующей нервно-мышечной патологии. При обследовании молекулярно-генетическими методами исключен велокардиофациальный синдром, наличие мутаций в генах SMN1 (спинальная амиотрофия) и CAPN3 (поясно-



Рис. 1. Пациентка П., 5 лет. Формирование гиперлордоза в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки



Рис. 2. Пациентка П., 5 лет. «Крыловидные» лопатки. Слабость мышц плечевого пояса и проксимальных мышц рук

конечностная миодистрофия 2А типа). Кариотип 46, XX, нормальный женский.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного, спинного мозга, позвоночника не выявила объемного



Рис. 3. Пациентка П., 5 лет. Двусторонняя асимметричная слабость мимических мышц лица, иннервируемых лицевыми нервами, лагофальм слева

и очагового поражения вещества головного мозга, патологических изменений со стороны шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. МРТ мышц не проводилась. При игольчатой электромиографии (дельтовидная мышца, передняя большеберцовая мышца) выявлен первично-мышечный характер поражения.

Родителями ребенка было принято решение о дальнейшем лечении за рубежом в Израиле. Там же была выявлена 2-я мутация, ответственная за развитие муковисцидоза (E92K). На основании клинической картины и ранее проведенных исследований был продолжен поиск нервно-мышечного заболевания, включавший биопсию прямой мышцы бедра с иммуногистохимическим исследованием. Патологии не выявлено.

К моменту возвращения в Россию и прохождения планового обследования и лечения в 6 лет у пациентки отмечалось дальнейшее прогрессирование поясничного гиперлордоза, проксимальной мышечной слабости и слабости мимических мышц лица (перестала надувать щеки, не могла провести исследование функции внешнего дыхания (слабость круговой мышцы рта), хуже жевала жесткую пищу, сохранялся лагофтальм слева). Появилась тугоподвижность в голеностопных суставах с формированием эквинусной установки стоп.

Девочка была повторно осмотрена генетиками. На основании вышеописанных жалоб и симптомов клинически установлен диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи — Дежерина. Для молекулярно-генетического подтверждения диагноза пациентка была направлена на обследование в клиники «Шарите» (Берлин, Германия) и Институт миологии (Париж, Франция). При исследовании локуса FSHD выявлена мозаичная делеция 4q35 хромосомы (укорочение повторяющегося региона D4Z4 в размере 2 +/- 1 повторяющихся единиц в состоянии соматического мозаицизма в высокой частоте), т. е. диагноз ЛЛПМ был подтвержден. Учитывая отсутствие отягощенного наследственного анамнеза, а также клинических признаков заболевания у родителей, последним также рекомендовали молекулярно-генетическое обследование с целью уточнения сегрегации выявленных аллелей. На настоящее время исследование еще не проведено.

Диагноз у ребенка: лице-лопаточно-плечевая прогрессирующая миодистрофия (мозаичная делеция хромосомы 4q35: укорочение повторяющегося региона D4Z4). Муковисцидоз (гетерозигота F508del, E92K), легочно-кишечная форма, течение средней тяжести. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки. Состояние после операции закрытия дефекта межпредсердной перегородки окклюдером 24.12.2008. НК0. Воронкообразная грудная клетка II степени. Вторичный левосторонний лордосколиоз. Двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость I степени.

Клинический статус ребенка на данный момент (возраст 6 лет 8 мес). В сознании. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. В окружающей обстановке

ориентирована. Тревожна и эмоционально зависима от матери. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Речь фразовая. Сон спокойный. Эпизодов судорог не отмечалось. Черепные нервы: глазные щели, D < S. Прямая и содружественная реакция зрачков на свет в норме. Правостороннее сходящееся косоглазие. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Отмечается асимметричная слабость мышц лица, иннервируемых лицевыми нервами, D < S, лагофтальм слева, сглаженность носогубной складки слева. Слух умеренно снижен (сенсоневральная тугоухость I степени). Определяется слабость жевательных мышц, речь нечеткая, отмечается гнусавость голоса. Язык и язычок (uvula) по средней линии, сила мышц языка удовлетворительная, атрофий или фибрилляций языка не отмечается. Небно-глоточный рефлекс снижен. Глотание свободное, жесткую пищу жует с некоторым трудом. Повороты головы и шеи в полном объеме. Двигательная сфера: ходит самостоятельно, преимущественно на носочках, балансируя руками, поддерживая руками поясницу, несколько лучше — в полужестком корсете. В положении стоя для равновесия вынуждена опираться на окружающие предметы, отставлять ногу (рис. 4), отмечается выраженный поясничный гиперлордоз, который частично корректируется корсетом (рис. 4б). В положении сидя девочка самостоятельно удерживает спину прямой. Тугоподвижность в голеностопных суставах с тенденцией к формированию эквинусной установки. Сила мышц снижена, симметрична: в плечевом и тазовом поясе — 3 балла, в проксимальных отделах рук и ног — 4 балла, в дистальных отделах рук — 4–5 баллов, в перонеальной группе — 3 балла. Сухожильные рефлексы с рук значительно снижены, симметричные, с ног — отсутствуют; патологические рефлексы не вызываются. Брюшные рефлексы ослаблены. Координаторные



Рис. 4. Пациентка П., 6 лет 8 мес, без корсета (а) и в полужестком корсете (б). Для удержания равновесия девочка принимает вынужденную позу с опорой на стену и отставленную ногу

пробы выполняет четко. Тазовые функции: контролирует. Дефекация и мочеиспускание свободные, безболезненные, регулярные. Чувствительность сохранена. Вегетативная сфера: гипергидроз ладоней и стоп. Дермографизм белый, нестойкий.

Лечение. В настоящее время использует ортопедическую обувь с жесткой фиксацией стопы, ночные лонгеты на голеностопные суставы в положении нормокоррекции, полужесткий корсет. При перемещении на большие расстояния ребенок пользуется самокатом. От использования специализированных кресел-каталок и ходунков мать ребенка до настоящего времени отказывалась.

Проводимое лечение: креон, ингаляции пульмозима — постоянно, курсами — урсодезоксихолиевая кислота, элькар, кудесан, цитофлавин, витамин Е; физические методы реабилитации, психолого-педагогические занятия, занятия с логопедом.

После проведения очередного обследования и реабилитации, учитывая прогрессирующую мышечную слабость, нарастающий сколиоз, невозможность постоянного пребывания в корсете, ребенку подобрали индивидуальные кресла-каталки для прогулок и пребывания в помещении с анатомической спинкой и фиксацией тазового пояса. Рекомендовано чередование сидения в креслах с активным перемещением в корсете. На время пребывания в кресле разрешено снимать корсет. С учетом формирующейся эквинусной установки стопы и компенсаторного использования данного положения для удержания баланса рекомендовано изготовление индивидуальных скошенных стеблей-подпятников для увеличения опорности стоп.

При обследовании гастроэнтерологом выявлены фиброзные изменения в печени, обусловленные, по-видимому, течением муковисцидоза, а также выраженный рефлюкс-эзофагит. Назначено симптоматическое лечение.

При обследовании сурдологом выявлена сенсоневральная тугоухость I степени, рекомендовано слухопротезирование. При обследовании офтальмологом и кардиологом патологии не выявлено.

Обсуждение

Описанный клинический случай представляет характерный пример развития инфантильной формы ЛЛПМ I-го типа. Клиническим дебютом заболевания, по-видимому, можно считать слабость мимических мышц лица после рождения, осложнявшую кормление. У девочки также отмечался врожденный парез лицевого нерва. Несмотря на наличие описанных в литературе случаев слабости мышц лица, симулирующих двусторонние парезы лицевого нерва у детей с инфантильной формой ЛЛПМ [39], отчетливая сторонность поражения в нашем случае и его относительно благоприятное течение не позволяют нам однозначно отнести данный симптом на счет клинической картины ЛЛПМ. Дальнейшим этапным развитием заболевания было усугубление слабости лицевой му-

скулатуры, присоединение в 2 года ринолалии. Отчетливая слабость скелетной мускулатуры была замечена родителями только к 4 годам и соотнесена с проведением профилактической вакцинации. Несмотря на отсутствие достоверной взаимосвязи данных событий, нами было найдено аналогичное описание заметного прогрессирования ЛЛПМ у пациента с инфантильной формой заболевания после введения антирабической сыворотки [40]. Автором данного наблюдения было сделано предположение о возможном триггерном механизме воздействия иммунной реакции на вакцинацию на течение основного заболевания.

К 5-летнему возрасту у описываемой девочки сформировался характерный фенотип пациента с инфантильной формой ЛЛПМ со слабостью мышц лица, обоих поясов конечностей, гиперлордозом в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, функциональными ограничениями. Отсутствие своевременной клинической настороженности относительно возможного наличия прогрессирующего нервно-мышечного заболевания, несмотря на постоянный медицинский контроль за ребенком, по-видимому, можно объяснить наличием у пациентки уже подтвержденной генетической патологии — муковисцидоза.

В описываемом нами клиническом случае наличие у пациентки муковисцидоза длительное время заставляло врачей относить многие неспецифические симптомы (мышечную слабость, утомляемость, функциональные ограничения) на счет установленного генетического заболевания. И лишь яркая клиническая картина прогрессирующей мышечной дистрофии, подтвержденная результатами электромиографии и уровнем КФК в крови, направила диагностический поиск в нужное русло.

Примечательным является и тот факт, что проведение мышечной биопсии не приблизило к уточнению диагноза нервно-мышечного заболевания. Возможно, это было связано с тем, что биоптат был взят из прямой мышцы бедра в относительно ранние сроки течения заболевания. Отсутствие специфических патоморфологических признаков ЛЛПМ, а также длительная сохранность функции проксимальных мышц ног [9] могли быть причиной «ложноотрицательных» результатов биопсии. Характер распределения и развития мышечной гипотрофии при ЛЛПМ заставляет рассматривать в качестве мышцы-мишени для биопсии при данной патологии другие, в частности надостные, мышцы [41].

Подтверждение диагноза ЛЛПМ было получено только после дальнейшего прогрессирования характерной клинической картины и настойчивого поиска молекулярно-генетической причины заболевания. Полученные результаты — мозаичная делеция 4q35 хромосомы (укорочение повторяющегося региона D4Z4 в размере 2 +/- 1 повторяющихся единиц в состоянии соматического мозаицизма в высокой частоте

те) соответствуют описанной мутации при ЛЛПМ 1А типа [42]. Соматический мозаицизм также более характерен для спорадических случаев (что, по-видимому, имеет место в описываемом наблюдении), а малое число выявленных повторов региона D4Z4, вероятно, служит причиной ранней и выраженной манифестации заболевания. Однако в описываемом случае не отмечается снижения интеллектуальных способностей ребенка, наличия судорог.

Несмотря на отсутствие патогенетического лечения ЛЛПМ, значительное влияние на качество жизни пациентов и их родителей оказывает проведение симптоматического лечения и мероприятий по подбору технических средств реабилитации [5, 9, 42]. Симптоматическое лечение должно быть направлено прежде всего на предотвращение развития контрактур и сколиоза, поддержание имеющейся мышечной силы и на снижение скорости развития атрофии. Необходимо максимально продлить период самостоятельного передвижения, что особенно актуально для нашей пациентки с хроническим заболеванием органов дыхания. Несмотря на то, что для ЛЛПМ не характерно развитие кардиомиопатии, наличие и прогрессирование сколиоза требует обязательного регулярного контроля функции сердца и легких. Терапевтический комплекс должен включать лечебную гимнастику, массаж, физиотерапевтическое лечение, медикаментозную терапию, сбалансированное питание. Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с прогрессирующим нервно-мышечным заболеванием предполагает максимально возможную про-

филактику, предвидение будущих осложнений и проведение оперативных вмешательств по строгим показаниям. Как видно на представленном примере, ряд деформаций опорно-двигательной системы у ребенка носит приспособительный характер, компенсирует слабость определенных групп мышц и зависит от положения тела в пространстве. Механистический подход при дальнейшем выборе оперативных методов лечения может привести к усугублению имеющихся деформаций или потере двигательной функции при кажущемся улучшении внешнего вида. В связи с этим выбор вспомогательных средств реабилитации в нашем случае был основан на максимальном учете компенсаторных возможностей ребенка и сопутствующей соматической патологии. Важную роль играет и психологическая поддержка больного, правильная профессиональная ориентация и социальная адаптация.

Обсуждение данного клинического случая, на наш взгляд, представляет интерес не только с точки зрения описания редкого сочетания 2 несвязанных наследственных заболеваний, опровергающего мнение о невозможности наличия у 1 ребенка нескольких генетических патологий, тем более при отсутствии отягощенного наследственного анамнеза и благоприятном течении беременности. Настойчивый поиск и подтверждение нервно-мышечной патологии в данном случае были важны и с точки зрения правильного выбора дальнейшей тактики лечения, учитывающей совокупность всех имеющихся и ожидаемых в будущем симптомов обоих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. Педиатр фармакол 2006;3(4):50–5.
2. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России. Фармака 2008;1:38–44.
3. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. Атмосфера. Пульмонолог и аллергология 2013;1:42–6.
4. Петров А., Лаудж Д., Васецкий Е. Генетика и эпигенетика лице-лопаточно-бедерной прогрессирующей мышечной дистрофии Ландузи–Дежерина. Генетика 2003;39(2):202–206.
5. Кириллова Л.Г., Шевченко А.А., Яковлева С.М. и др. Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи–Дежерина в клинике нейрорепедиатрии. Здоровье ребенка 2011;1:124–8.
6. Morton N.E., Chung C.S. Formal genetics of muscular dystrophy. Am J Hum Genet 1959;11:360–79.
7. Landouzy L., Dejerine J. De la myopathie atrophique progressive (myopathie hereditaire debutant dans l'enfance par la face, sans alteration des systemes nerveux. CR Acad Sci 1884;98:53–5.
8. Duchenne G.-B. Album de photographies pathologiques complementaire de liver intitule de l'electrisation localisee. Paris: J.-B. Bailliere (pub.), 1862.
9. Руденко Д.И. Взаимосвязь лице-плечевой и лице-лопаточно-перонеальной мышечных дистрофий, сцепленных с хромосомой 4q35 (история, клиника, генетика и дифференциальная диагностика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 42 с.
10. Zeng W., de Greef J.C., Chen Y.-Y. et al. Specific loss of histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1-gamma/cohesin binding at D4Z4 repeats is associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). PLoS Genet. 5: e1000559, 2009.
11. Mostacciolo M.L., Pastorello E., Vazza G. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. Clin Genet 2009;75:550–5.
12. Zatz M., Marie S.K., Passos-Bueno M.R. et al. High proportion of new mutations and possible anticipation in Brazilian facioscapulohumeral muscular dystrophy families. Am J Hum Genet 1995;56:99–105.
13. Pou A., Munoz J.A., Cano A. et al. Phenotype-genotype correlations studies in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Acta Myol 1999;III:95.
14. Lunt P.W., Jardine P.E., Koch M. et al. Phenotype-genotype correlation will assist genetic counseling in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve 1995a; Suppl 2:103–9.
15. Tawil R., Forrester J., Griggs R.C. et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Ann Neurol 1996;39:744–8.
16. Ricci E., Galuzzi G., Deidda G. et al. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. Ann Neurol 1999;45:751–7.
17. Tonini M.M.O., Pavanetto R.C.M.,

- Gurgel-Giannetti J. et al. Homozygosity for autosomal dominant facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) does not result in a more severe phe-notype. *J Med Genet* 2004; 41:17.
18. Sposito Rt., Pasquali L., Galluzzi F. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1A in northwestern Tuscany: a molecular genetics based epidemiological and genotype-phenotype study. *Genet Test* 2005;9:30–6.
19. van der Maarel S.M., Deidda G., Lemmers R.J.L.F. *De novo* facioscapulohumeral muscular dystrophy: frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype, and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am J Hum Genet* 2000;66:26–35.
20. Lemmers R.J.L.F., van der Wielen M.J.R., Bakker E. et al. Somatic mosaicism in FSHD often goes undetected. *Ann Neurol* 2004;55:845–50.
21. Slipetz D.M., Aprille J.R., Goodyer P.R., Rozen R. Deficiency of complex III of the mitochondrial respiratory chain in a patient with facioscapulohumeral disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:502–10.
22. Reed P., Porter N. C., Strong J. et al. Sarcolemmal reorganization in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2006;59:289–97.
23. Awerbuch G.I., Nigro M.A., Wishnow R. Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Neurol* 1990;47:1208–9.
24. Wohlgemuth M., de Swart B.J.M., Kalf J.G. et al. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006;66:1926–8.
25. Justin-Besancon L., Pequignot H., Contamin F. et al. Myopathie du type Landouzy-Dejerine. Rapport d'une observation historique. *Sem Hop. Paris*, 1964;40:2990–9.
26. Yamanaka G., Goto K., Matsumura T. et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001;57:733–5.
27. Reardon W., Temple I.K., Harwood G., Baraitser M. Atypical facio-scapulo-humeral muscular dystrophy – a counselling dilemma. *Clin Genet* 1991;39:172–7.
28. Small R.G. Coats' disease and muscular dystrophy. *Trans Am Acad Ophthal Otolaryng* 1968;72:225–31.
29. Meyerson M.D., Lewis E., III K. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and accompanying hearing loss. *Arch Otolaryng* 1984;110:261–6.
30. Fitzsimons R.B., Gurwin E.B., Bird A.C. Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a general association with genetic and therapeutic implications. *Brain* 1987;110:631–48.
31. Voit T., Lamprecht A., Lenard H.G., Goebel H. H. Hearing loss in facioscapulohumeral dystrophy. *Europ J Pediat* 1986;145:280–5.
32. Brouwer O.F., Padberg G.W., Ruys C.J.M. et al. Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1991;41:1878–81.
33. Padberg G.W., Brouwer O.F., de Keizer R.J.W. et al. Retinal vascular disease and sensorineural deafness are part of facioscapulohumeral muscular dystrophy (abstr). *Am J Hum Genet* 1992;51 (suppl):104.
34. Shields C.L., Zahler J., Falk N. et al. Neovascular glaucoma from advanced Coats disease as the initial manifestation of facioscapulohumeral dystrophy in a 2-year-old child. *Arch Ophthal* 2007;125:840–2.
35. Matsuzaka T., Sakuragawa N., Terasawa K., Kuwabara H. Facioscapulohumeral dystrophy associated with mental retardation, hearing loss, and tortuosity of retinal arterioles. *J Child Neurol* 1986;1:218–23.
36. Shen E.N., Madsen T. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and recurrent pacemaker lead dislodgment. *Am Heart J* 1991;122:1167–9.
37. Miura K., Kumagai T., Matsumoto A. et al. Two cases of chromosome 4q35-linked early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy with mental retardation and epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:239–41.
38. Zatz M., Marie S.K., Cerqueira A. et al. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998;77:155–61.
39. Krasnianski M., Eger K., Neudecker S. et al. Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 2003;60:1421–5.
40. Tupler R., Barbierato L., Memmi M. et al. Identical de novo mutation at the D4F104S1 locus in monozygotic male twins affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) with different clinical expression. *J Med Genet* 1998;35:778–83.
41. Bodensteiner J.B., Schochet S.S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: the choice of a biopsy site. *Muscle Nerve* 1986;9:544–7.
42. Richards M., Coppee F., Thomas N. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled? *Hum Genet* 2012;131:325–40.

Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России

С.С. Никитин¹, М.О. Ковальчук², Е.Ю. Захарова³, В.В. Цивилева²

¹ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи» ФМБА России;

³ Лаборатория наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН, Москва

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук maria.oleg.kov@gmail.com

Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) — взрослая форма гликогеноза 2-го типа, которая встречается в возрасте от 1 года до 75 лет и старше. Диагностика БППН основывается на выявлении поясно-конечностной и туловищной слабости с формированием гиперлордоза, слабости дыхательной мускулатуры, в редких случаях сочетающихся с кардиомиопатией, персистирующего умеренного повышения креатинфосфокиназы, определении ферментативной активности кислой α -глюкозидазы по сухому пятну крови и ДНК-анализе гена GAA. Своевременная постановка диагноза и начало заместительной энзимотерапии позволяют предотвратить развитие грубого двигательного и дыхательного дефицита, являющегося основной причиной инвалидизации, и отсрочить летальный исход при данном заболевании.

Ключевые слова: болезнь накопления, гликогеноз 2-го типа, аутосомно-рецессивное наследование, болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, инфантильная форма, аутофагия, поясно-конечностная миопатия, гиперлордоз, миотонические разряды, креатинфосфокиназа, кислая α -глюкозидаза, лизосома, анализ по сухому пятну крови, ген GAA, заместительная энзимотерапия, майозайм

Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia

S.S. Nikitin¹, M.O. Kovalchuk², E.U. Zaharova³, V.V. Tsivileva²

¹ Scientific Research Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;

² Federal Research Clinical Center of Federal Medico-Biological Center;

³ Laboratory of Inherited Metabolic Diseases of Medical Genetic Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Late-onset Pompe-disease (LOPD) is an adult form of the glycogenosis type II. The age of onset ranges from 1 till 75 y.o. and older. The diagnosis of LOPD is based on the presence of trunk and limb-girdle muscle weakness with hyperlordosis, respiratory failure, occasionally accompanied by cardiomyopathy, persistent mild elevation of creatine kinase, dry blood spot test of the enzyme activity and DNA-analysis of GAA-gene. Early recognition of the LOPD and beginning of the enzyme replacement therapy is important in preventing severe motor and respiratory deficit, the patient disability and in increasing the survival in those patients.

Key-words: storage disease, glycogenosis type II, autosomal-recessive inheritance, Pompe disease, late-onset Pompe disease, infantile form, autophagy, limb-girdle myopathy, hyperlordosis, myotonic discharges, CK, acid α -glucosidase, lysosome, dry blood spot test, GAA gene, enzyme replacement therapy, myozyme

Гликогеноз 2-го типа (ОММ 232300) — заболевание группы болезней накопления, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и отличающееся значительной клинической и генетической гетерогенностью. Заболевание также известно как болезнь Помпе (БП), названная в честь голландского патологоанатома Дж. Помпе, впервые в 1932 г. описавшего летальный случай с ребенком 8 мес с мультисистемным поражением: кардиомиопатией, дыхательной и печеночной недостаточностью в сочетании с прогрессирующей генерализованной мышечной слабостью [1]. В основе этиопатогенеза БП лежит дефицит кислой α -глюкозидазы (α -ГЗД), обусловленный мутацией в гене GAA, что приводит к избыточному накоплению гликогена в лизосомах и в конечном итоге их разру-

шению с последующим каскадом структурных нарушений клетки [2, 3]. В последнее время в патогенезе заболевания большую роль отводят аномальной аутофагии [4, 5]. Лизосомы являются одной из основных составляющих всех клеток организма, что и определяет мультисистемность поражения при данном типе болезней накопления. Морфологические изменения, связанные с лизосомальными нарушениями по типу гликогеноза 2-го типа описаны в скелетных мышцах, мышцах языка, сердце, а также стенках сосудов, мышечном слое мочевого пузыря и нейронах периферической и центральной нервной системы [6]. Следует отметить, что наибольшие изменения при БП обнаруживаются в мышечной ткани, которая поэтому чаще всего является предметом прижизненного

морфогистохимического диагностического исследования [7].

БП — первое заболевание, которое в 1963 г. было классифицировано как болезнь накопления [8]. В последующем стало очевидно, что, кроме классической инфантильной формы, имеется и БП с поздним началом (БППН). БППН может быть диагностирована в возрасте от 1 года до 75 лет и старше [9]. Попытки классифицировать заболевание в зависимости от возраста дебюта не имели успеха, и сегодня рассматриваются только 2 клинические формы гликогеноза 2-го типа: инфантильная БП (ИБП) и БППН [10]. Клиническая диагностика ИБП основывается на относительно четких критериях: общая мышечная слабость и гипотония, слабый крик, дыхательные нарушения, затруднения при сосании груди и увеличенный язык. Это позволяет информированному врачу заподозрить ИБП и в конечном итоге достаточно быстро поставить правильный диагноз. ИБП характеризуется полиорганной манифестацией на первом году жизни, в большинстве случаев имеет тяжелое течение и при отсутствии лечения заканчивается смертью.

Значительно большие трудности возникают при диагностике БППН, так как основные жалобы являются неспецифическими, связаны со слабостью скелетной мускулатуры, обычно рассматриваются в рамках возрастных изменений, особенно у пожилых лиц, и только по мере неуклонного прогрессирования, развития атрофических изменений и снижения качества жизни заставляют заподозрить одну из форм первично-мышечной патологии по типу пояснично-конечностной миопатии [11]. Диагностические сложности усугубляются тем, что при БППН изменения со стороны скелетных мышц могут быть минимальными, также как изменения со стороны сердца (как правило, кардиомиопатия) и дыхательная недостаточность, или иметь значимые клинические проявления только на стадии очевидных изменений. Пациенты с БППН могут длительное время оставаться активными, заниматься спортом и существенно не менять образ жизни, имея единственное отклонение в виде необъяснимого персистирующего повышения креатинфосфокиназы (КФК).

Современная диагностика БППН основывается на данных клиники: наличие относительно избирательной слабости и атрофии мышц туловища с формированием гиперлордоза, слабости проксимальных мышц конечностей, преимущественно мышц сгибателей бедра, мышц тазового и плечевого поясов, кардиомиопатии (чаще при инфантильной форме), дыхательной недостаточности; данных лабораторных исследований: умеренное персистирующее повышение КФК, печеночных ферментов — аспаргатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, выявлении снижения ферментативной активности α -ГЗД по методу сухого пятна.

В конечном итоге диагноз подтверждается обнаружением мутации в гене *GAA* при ДНК-анализе [12, 13]. Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, несмотря на неспецифичность метода, остается актуальным при БППН, так как при правильном выборе мышц для исследования игольчатым электродом позволяет установить первично-мышечный уровень поражения, выявить специфические виды спонтанной активности и направить поиск в нужное направление.

До 2006 г. лечение БП предусматривало только симптоматическую терапию, но после разработки способа получения рекомбинантной человеческой α -ГЗД и клинического внедрения в Европе и США метода заместительной энзимотерапии (ЗЭТ) открылась новая эра в терапии пациентов с БП и изучении новых подходов лечения болезней накопления. Первоначально эффективность ЗЭТ в виде улучшения работы сердца, уменьшения выраженности дыхательных нарушений и снижения летальности была продемонстрирована при ИБП, но по мере накопления мирового опыта появились сообщения о результатах использования ЗЭТ при БППН [14–16].

В настоящей статье приводится описание первого наблюдения в России пациента с молекулярно-генетически подтвержденной БППН.

Пациент А., 65 лет, инженер, в настоящий момент замещителем директора школы. Обратился с жалобами на трудности при ходьбе, изменение походки («стал ходить вперевалку»), осанки, на одышку при разговоре и при ходьбе на короткие расстояния, неустойчивость при ходьбе (может упасть, если нагнется вперед), дневную сонливость, эпизоды головокружения при перемене положения тела, периодические редкие боли в ногах, снижение слуха, а также изменение артикуляции отдельных звуков (речь стала неразборчивой), учащенное мочеиспускание и трудности при натуживании (процесс дефекации занимает не менее 40 мин). Считает себя больным начиная с 55 лет, когда впервые обратился к врачам по поводу слабости в ногах и походки. Точно назвать время появления мышечной слабости не может, так как сначала изменения были едва заметны, пока на 6-й декаде жизни стали субъективно и клинически очевидными и неуклонно прогрессирующими. Неоднократно обследован по поводу подозрения на возрастные изменения вещества мозга, болезни мотонейрона, а также возможного первично-мышечного заболевания. В возрасте 65 лет в связи с ночной гиповентиляцией пациенту назначена двухуровневая неинвазивная вентиляция легких аппаратом VPAP S9 (ResMed). Имеет I группу инвалидности, установленную на основании диагноза: миопатия поздней формы с преимущественным поражением мышц плечевого пояса, туловища и ног.

Из анамнеза жизни. О раннем развитии достоверных сведений нет. Считает, что рос и развивался согласно возрастным нормам. В 10 лет отметил, что успеваемость на занятиях физкультурой стала несколько ниже,



Рис. 1. Пациент А. в возрасте 39 лет. Комментарий: «Полон жизненных сил, немного больше, чем раньше, устаю играя на отдыхе в волейбол... В целом считаю себя совершенно здоровым человеком». Все фотографии печатаются с разрешения пациента

чем у сверстников: «ноги были слабее, чем руки, также стал хуже прыгать и кататься на коньках». Из особенностей: с детства всегда плохо свистел; никогда не мог сидеть на корточках, данные медосмотров в школе и во время службы в армии говорят, что показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) были всегда на нижней границе нормы. В 27 лет проходил военную службу в армии, где отметил, что ему трудно играть в футбол из-за слабости в ногах и что он не может подтягиваться на турнике, но может отжаться от пола; в 29–30 лет появилась привычка опираться на руки при подъеме со стула. В последующем занимался любительским



Рис. 2. Слабость круговой мышцы рта: при попытке свистнуть пациент не может адекватно сложить губы



Рис. 3. Слабость круговой мышцы глаз и мимических мышц

спортом и туризмом до 35 лет, когда впервые отметил, что при беге или быстрой ходьбе «иногда подкашиваются ноги»; эпизоды слабости в проксимальных отделах ног в последующем повторялись несколько раз, проходя после отдыха, но пациент начал избегать бега. Вышеперечисленное пациент расценивал как индивидуальные особенности, тем более что описанные изменения не давали повода для сомнения в состоянии здоровья (рис. 1). Начиная с 55 лет пациент отмечает слабость в ногах и изменение походки, неуклонно прогрессирующие по настоящее время. В дальнейшем отчетливо стали нарастать одышка при минимальных нагрузках, общая слабость, изменение осанки.

Перенесенные заболевания: в возрасте 44 лет тяжелая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга с пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 2 дней; хронический бронхит.

Из семейного анамнеза. Мать была практически здоровой, умерла в возрасте 89 лет. Отец умер в возрасте 62 лет от онкологического заболевания (рак гортани с метастазами). Сестра отца умерла в возрасте 60 лет также от онкологического заболевания. Брат пациента, 69 лет, считает себя здоровым и никаких сведений о себе не предоставил.

Неврологический статус: контактен, адекватен, эмоционально стабилен. Общемозговой симптоматики нет. Черепные нервы: лицо симметричное, нистагма нет, объем движений глазных яблок полный, фотореакции сохранены, речь шепелявая, слух снижен.

Сухожильные рефлексы с рук и ног симметричные, живые. Клонус стоп с 2 сторон, непостоянный клонус коленных чашечек. Тонус мышц снижен в проксимальных отделах рук.

Сила мышц по шкале MRC (в баллах): круговая мышца рта — 3, не может свистеть и сложить губы в трубочку (рис. 2); круговая мышца глаз — 3 (рис. 3); мышцы языка — 3, отмечает затруднение при попытке языком убрать остатки пищи между зубами и щекой, сложности при произнесении стандартных скороговорок (субъектив-



Рис. 4. Гиперлордоз и слабость мышц передней брюшной стенки

но: язык заплетается); сгибатели шеи — 4–5, разгибатели шеи — 2–3, большая грудная мышца — 3; мышцы передней стенки живота — 3, параспинальные мышцы — 2–3, гиперлордоз (рис. 4), при наклоне вперед может упасть из-за слабости мышц поясницы и утраты равновесия; из положения лежа не может встать без помощи рук и вспомогательных движений: встает, поворачиваясь на бок, поиск равновесия при вставании; не может сесть, закинув ногу на ногу, а также встать со стула без переноса центра тяжести вперед (рис. 5); мышцы рук: дельтовидная — симметрично, 3; бицепс — 4; трицепс — 5; мышцы предплечий — 5; мышцы кисти — 5; двуглавая мышца бедра слева/справа — 3/2; четырехглавая мышца бедра справа/слева — 5; дистальные мышцы ног — 5 балл. Перкуссионный миотонический феномен отсутствует.

Умеренные атрофии мышц плечевого пояса, грудных мышц (рис. 6), параспинальных мышц (отчетливо в поясничном отделе), задней группы мышц бедра. Гипертрофий нет.



Рис. 5. Покадровая съемка демонстрирует сложности при вставании со стула: необходимость вспомогательных опорных движений, перенос центра тяжести для удержания равновесия



Рис. 6. Умеренно выраженные атрофии мышц плечевого пояса и грудных мышц

Сенсорных расстройств нет, за исключением снижения слуха на оба уха. В позе Ромберга устойчив. Пальце-носовую пробу выполняет уверенно, коленно-пяточную пробу выполняет нечетко из-за выраженной слабости проксимальных мышц. Ходит с раскачиванием корпуса и подтягиванием бедер, ходьба с закрытыми глазами и тандемная походка затруднены вследствие двигательного дефицита.

Обращает на себя внимание одышка при минимальной нагрузке, особенно при ходьбе, может спокойно пройти не более 10 м, после чего появляется одышка; одышка во время непродолжительного монолога.

Автономная сфера: частые позывы на мочеиспускание. Склонность к тахикардии. АД 140/89 мм рт. ст., ЧСС 90 уд/мин. Гиперстенического телосложения, ИМТ кг/м^2 31 (N 18–25 кг/м^2).

Лабораторное обследование. Биохимический анализ крови: КФК-МБ — 51 Ед/л, КФК — 406,0 Ед/л, АСТ — 42 Ед/л, АЛТ — 46 Ед/л, калий — 4,50 ммоль/л, билирубин общий (30.01.2014) — 23,9 мкмоль/л, билирубин прямой — 8,9 мкмоль/л, билирубин непрямого — 15,0 мкмоль/л, холестерин — 4,8 ммоль/л; общий белок — 75 г/л, глюкоза — 6,3 ммоль/л, натрий — 147 ммоль/л, мочевина — 5,0 ммоль/л, креатинин — 73 мкмоль/л.

Общий (клинический) анализ крови: лейкоциты — $10,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $5,45 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 16,9 г/дл, гематокрит — 47,9 %, тромбоциты — $156 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов по Вестергрену — 2 мм/ч.

Анализ мочи общий: цвет — желтый, прозрачность — полная, относительная плотность — 1018 мг/мл, pH 6,5, белок, глюкоза, кетоновые тела, билирубин, нитратные бактерии, эритроциты, цилиндры, слизь, соли — не обнаружены, уробилиноиды — 16,0 мкмоль/л, эпителий — единичный, лейкоциты 0–3–5 в поле зрения.

Короткая коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 25 с (норма 25–35);

протромбиновое время — 10,9 с (норма 9,8–15); протромбин по Квику — 96 % (норма 70–130); международное нормализованное отношение — 0,9 Ед (норма 0,8–1,2); АДФ-агрегация — 57 % (норма 55–80); содержание фибриногена — 4,7 г/л (норма 2–4); тромбиновое время — 13 с (норма 11–18); Д-димер — 0,110 мкг/мл (норма 0,02–0,297).

Инструментальное обследование. Электрокардиография: синусовый ритм. ЧСС — 90 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Блокада правой ножки пучка Гиса. Изменения миокарда левого желудочка.

Эхокардиография с цветным доплеровским сканированием: исследование на фоне синусовой тахикардии, ЧСС — 94 уд/мин. Аорта не расширена, стенки уплотнены, кальцинированы. Створки аортального клапана уплотнены, с включением кальцинатов. Створки митрального клапана неравномерно уплотнены, с включением кальцинатов в основании задней створки. Камеры сердца не расширены (объем левого предсердия — 42 мл, объем правого предсердия — 39 мл). Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация II степени. Легочная регургитация незначительная. Легочная гипертензия I степени. Систолическое давление в легочной артерии — 42 мм рт. ст. Диастолическая функция миокарда левого желудочка нарушена по типу замедленной релаксации. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Глобальная сократимость миокарда в норме. Фракция выброса 59 %. Дополнительная хорда вдоль межжелудочковой перегородки. Гипермобильная межпредсердная перегородка.

Рентгенография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений нет.

ЭНМГ. Исследование моторной и сенсорной проводимости нервов рук и ног: параметры проводимости в рамках нормальных значений.

ЭМГ концентрическим игольчатым электродом: спонтанная активность в виде миотонических разрядов в бицепсе плеча и параспинальных мышцах; характеристики ПДЕ: средняя длительность ПДЕ снижена, средняя амплитуда увеличена.

Полисомнографическое исследование: индекс апноэ/гипноэ = 42,6/ч; общее количество эпизодов дыхательных нарушений 209, из них 19 обструктивных апноэ, 182 обструктивных гипопноэ, 8 центральных апноэ. Максимальная продолжительность обструктивного апноэ 21,7 с. Минимальное значение SpO_2 76,0 % (норма > 90 %).

Тест 6-минутной ходьбы: первая остановка через 4 м с продолжением движения через 10 с.

Спирография: значительное снижение вентиляционной способности легких вследствие вентиляционных нарушений рестриктивного типа. Бронхиальная обструкция значительно выражена. ЖЕЛ значительно снижена. Проба с бронхолитиком отрицательная, бронхоспазм не выявлен.



Рис. 7. Схема развития заболевания

Консультация уролога: данных, подтверждающих наличие аденомы предстательной железы и иного урологического заболевания, нет.

Магнитно-резонансную томографию мышц, мышечную биопсию не проводили.

Течение заболевания, объективный статус, данные лабораторно-инструментального обследования позволили заподозрить диагноз БП. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН анализом крови по методу сухого пятна было выявлено снижение активности α -ГЗД до 5,8 нМ/мг/ч при норме 13,0–53,6 нМ/мг/ч, что подтвердило предполагаемый диагноз БППН и послужило основанием для последующего ДНК-анализа, выявившего мутацию гена GAA, ответственную за развитие данного заболевания. Через 4 мес пациенту была начата ЗЭТ препаратом майозайм® (алглюкозидаза альфа, Джензайм) по схеме: 20 мг/кг каждые 2 нед (препарат предоставлен в рамках благотворительной программы Джензайм компанией группы Санофи). С учетом малого числа инфузий, проведенных к настоящему времени, и общей исходной тяжести состояния оценить эффект лечения на данном этапе не представляется возможным, но субъективно пациент отмечает урежение позывов к мочеиспусканию, облегчение акта дефекации (до 20 мин), а также субъективно — глубокого вдоха.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении поддержка в постановке диагноза БППН составила около 10 лет, что совпадает с мировыми данными, свидетельствующими о том, что даже в развитых странах время постановки диагноза БП у лиц старшей возрастной группы составляет в среднем от 7 до 10 лет [7]. Тщательный сбор анамнеза позволил установить, что такие

первые признаки БП, как невозможность сидеть на корточках, играть в футбол, трудности при катании на коньках, невозможность подтянуться на турнике, но при этом умение отжаться от пола, пограничные показатели ЖЕЛ, определялись уже в раннем детском, школьном, юношеском и молодом возрасте, но воспринимались окружающими и самим пациентом как индивидуальные особенности. Фотокадры в разные периоды жизни, начиная с подросткового, позволили выявить гипотрофию мышц плечевого пояса и слабость мышц живота в возрасте 18 и 35–39 лет соответственно. Первым симптомом гликогеноза 2-го типа стала слабость мышц тазового пояса. Течение заболевания носит крайне медленный, неуклонно прогрессирующий характер, с постепенным вовлечением дыхательной и аксиальной мускулатуры (рис. 6). Инвалидизирующими признаками являются дыхательная недостаточность и нарушение осанки.

До настоящего обращения пациент наблюдался с диагнозами: дисциркуляторная энцефалопатия, спинальная мышечная атрофия, миопатия, дегенеративное заболевание центральной нервной системы, острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне. Все эти диагнозы были отвергнуты в связи с отсутствием очевидных оснований для их подтверждения.

Несмотря на диагностирование миопатии и миопатии поздней формы, с преимущественным поражением мышц верхнего плечевого пояса, туловища и ног, пациент не был направлен в специализированный нервно-мышечный центр или на консультацию к генетику.

На первых этапах поиска генетической природы заболевания у данного больного, особенно с учетом наличия миотонических феноменов при ЭМГ-иссле-

довании, даже с учетом отсутствия клинических признаков миотонии, обсуждалась возможность наличия миотонической дистрофии 2-го типа (ДМ2). После того как ДНК-анализ не выявил характерной для ДМ2 мутации, поиски были направлены на исключение БППН.

Поясно-аксиальный паттерн поражения мышц с вовлеченностью дыхательной мускулатуры, возраст манифестации заболевания, медленно прогрессирующий двигательный и дыхательный дефицит, инвалидизирующий пациента, умеренное персистирующее повышение КФК в крови, неспецифические изменения при игольчатой ЭМГ, — все эти признаки поставили вопрос об исключении болезни накопления — гликогеноза 2-го типа.

Подтверждение диагноза БППН у пациента А. позволило иначе взглянуть на такие неспецифические симптомы, как нарушение мочеиспускания и дефекации, являющиеся проявлениями лизосомального дефекта в мускулатуре мочевого пузыря и мышцах дна таза и передней стенки живота. Особого внимания заслуживает тот факт, что на фоне ЗЭТ данные симптомы имеют субъективную тенденцию к четкому функциональному улучшению.

Описанный случай БППН можно рассматривать как типичный вариант гликогеноза 2-го типа. С учетом появления эффективной ЗЭТ, позволяющей существенно улучшать качество жизни больного, а также отсрочить и даже избежать угрожающих жизни ослож-

нений при БППН, особенно при ранней диагностике, необходимо повысить настороженность медицинского сообщества относительно гликогеноза 2-го типа. В случаях умеренного повышения КФК (даже при отсутствии очевидных симптомов), медленно прогрессирующей слабости поясно-аксиальной мускулатуры, включая дыхательные мышцы, нарушения походки с изменением осанки, формированием гиперлордоза, нарушения дыхания в положении лежа, общей утомляемости рекомендуется провести определение активности α -ГЗД по сухому пятну крови. Задержка в постановке диагноза и, соответственно, в начале ЗЭТ приводит к прогрессированию двигательного и дыхательного дефицита, развитию необратимых повреждений мышечной ткани и ускоряет летальный исход в данной когорте больных [17, 18].

Примечание. Определение активности α -ГЗД по сухому пятну крови является простым и доступным методом, не требует специальных условий для подготовки пациента, транспортировки и хранения материала, который может быть отправлен в лабораторию по почте.

Провести ферментный анализ у пациента при подозрении на БП можно бесплатно в Лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН. За бланками для забора крови по методу сухого пятна можно обратиться в Региональную общественную организацию «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням».

ЛИТЕРАТУРА

1. Pompe J.C. Over idiopathische hypertrofie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk 1932;6:304–11.
2. Engel A.G., Gomez M.R., Seybold M.E. et al. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. Neurology 1973;23(1):95–106.
3. Fukuda T., Roberts A., Ahearn M. et al. Autophagy and lysosomes in Pompe disease. Autophagy 2006;2(4): 318–20.
4. Raben N., Schreiner C., Baum R. et al. Suppression of autophagy permits successful enzyme replacement therapy in a lysosomal storage disorder—murine Pompe disease. Autophagy 2010;6(8):1078–89.
5. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. Ann Neurol 2006; 59:700–8.
6. Winkel L.P., Van den Hout J.M., Kamphoven J.H. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. Ann Neurol 2004;55(4):495–502.
7. Muller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscular disorder 2007;17(9–10):698–706.
8. Hers H.G. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J 1963;86: 11–6.
9. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol 252;2005:875–84.
10. Claude Desnuelle. Forme tardive de la maladie de Pompe: actualités diagnostiques et thérapeutiques. Les cahiers de myologie 2012;(4): 6:26–37.
11. Nadine A.M.E. van der Beek, Juna M. de Vries, Marloes L.C. Hagemans et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2012;7:88.
12. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8:267–88.
13. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve 2009;40(1):149–60.
14. Van Der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A randomized study of alglucosidase alpha in late onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010, 362:1396–406.
15. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in lateonset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol 2013;260:951–9.
16. Van Der Ploeg A.T., Barhon R., Carlson L. et al. Open-label extension study following the late onset treatment study (LOTS) of alglucosidase alpha. Mol Genet Metab 2012;107:456–61.
17. Thurberg B.L., Lynch Maloney C., Vaccaro C. et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. Lab Invest 2006;86(12):1208–20.
18. Chien Y.H., Lee N.C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics 2009; 124(6):e1116–e1125.

Международная конференция по болезням накопления гликогена

28—30 ноября 2013, Гейдельберг

28—30 ноября 2013 г. в Гейдельберге (Германия) состоялась Международная конференция по болезням накопления гликогена (БНГ). Гейдельберг — один из самых старых университетских городов Европы. История медицинского факультета университета Гейдельберга насчитывает более 600 лет, и не случайно этот немецкий город стал местом проведения конференции.

В числе 333 участников зарегистрированы 166 ведущих медицинских экспертов и исследователей в области БНГ, 39 представителей фармакологических фирм и биотехнологических компаний, 99 пациентов, страдающих разными формами БНГ, а также 29 представителей ассоциаций пациентов из разных стран. Последнее обстоятельство особо подчеркивали выступавшие на церемонии открытия профессора — патрон конференции Арнольд Рейсер, председатель научного комитета Бенедикт Шоссер, вице-президент Немецкого общества поддержки пациентов с БНГ Герхард Экстайн, руководитель Центра редких болезней Медицинского центра университета Гейдельберга Георг Хофман. Это связано с возрастающей ролью в обществе и координационными возможностями ассоциаций пациентов из самых разных частей света, что еще раз свидетельствует о важности обсуждаемой медицинской проблемы, несмотря на то, что БНГ относятся к редким состояниям. Ассоциации пациентов были представлены в основном странами Северной и Южной Америки, Европы, Австралии и несколько меньше — Азии и Африки. Впервые на подобном форуме были делегаты из России, представляющие Межрегиональную благотворительную общественную организацию «Общество инвалидов, страдающих синдромом Хантера, другими формами мукополисахаридоза и иными редкими генетическими заболеваниями».

На конференции был прочитан 81 доклад, проведено обсуждение 50 постерных сообщений. В первый день мероприятия рассматривались результаты исследования БНГ: роль аутофагии в патогенезе болезни Помпе (проф. Нина Рабен, США) и аутофагия при естественном течении гликогеноза II типа и при заместительной энзимотерапии (ЗЭТ) (проф. Коррадо Анджелини, Италия), роль экспериментальных моделей животных (модели для каждого выбранного энзима) в изучении гликогенозов I, II, III и V типов (Антони Андре, Испания; Джирома Коми, Италия), вопросы

генной терапии гликогенозов Ia и II типов с использованием векторов аденоассоциированного вируса (Двайт Козберл, США). Обсуждались результаты анализов повторной биопсии мышц пациентов с инфантильной формой болезни Помпе при длительной ЗЭТ, отличающихся по наличию CRIM-положительной или CRIM-отрицательной реакции, и вопросы скрининга новорожденных с максимально ранним определением необходимости терапии (Стефания Аустин, США), результаты молекулярно-генетических исследований БНГ.

Во 2-й день работы конференции рассматривались вопросы осложнений со стороны разных органов и систем при БНГ, в первую очередь со стороны дыхательной системы при гликогенозе II типа (Марк Робертс, Великобритания). При инфантильной форме болезни Помпе показана важность полисомнографического исследования (Суфийя Кансагра, США) и оценки функции диафрагмы (Барбара Смит, Великобритания). Впервые продемонстрировано, что в 50–80 % случаев при болезни Помпе с поздним началом имеются симптомы со стороны мочевыделительной системы и акта дефекации (нарушение мочеиспускания, недержание кала и т.п.), связанные с нарушениями лизомального цикла в соответствующих нервах и иннервируемых ими мышечных волокнах, выходящими за рамки очевидных изменений в скелетных мышцах (Эрин МкНамара, США). Вовлечение костей продемонстрировано при БНГ I и III типов (Хелен Манди, Великобритания).

С учетом успехов ЗЭТ, достигнутых при болезни Помпе (Анс ван дер Плоег, Голландия), особый интерес вызвали исследования по использованию фармакологических шаперонов, восстанавливающих конформацию белков и препятствующих их деградации (Джианкарло Паренти, Италия). У 13 пациентов с гликогенозом II типа показано значительное увеличение активности в крови α -глюкозидазы при комбинированном использовании ЗЭТ и шаперона N-бутилдеоксиноджеримицина (NB-DNJ). На моделях гликогеноза Ia типа у мышей предложены варианты генной терапии с использованием векторов аденоассоциированных вирусов псевдотипа 2/8 (AAV8), вызывающего экспрессию глюкозо-6-фосфатазы- α (Джанис Чоу, США), при этом достигнуты нормальное накопление жира в печени, нормальный профиль толерантности к глюкозе, снижение уровня инсулина натощак и нор-

могликемия в течение 24 ч при Ia типе. Обсуждались возможности трансплантации стволовых клеток при гликогенозе Ia, как примера генетического синдрома с мутацией одного гена (Алессандра Эва, Италия). Представлены положительные результаты предотвращения развития аденомы печени у мышей с БНГ Ib типа при введении лентивирусного вектора экспрессии комплекса глюкозо-6-фосфатазы (Джулия Клар, Франция). Обсуждались вопросы трансплантации гепатоцитов (Альберто Бурлина, Италия), трансплантации печени при БНГ I и III типов (Филипп Лабрюне, Франция). Предложен многообещающий подход в лечении болезни Помпе, направленный на восстановление толерантности к рекомбинантному энзиму алглюкозидазе- α , развивающейся при повторных введениях (Магали Кремер, Франция).

В очередной раз показана роль современных методов магнитно-резонансной и компьютерной визуализации в диагностике БНГ (Андрей Сурков, Россия), а также выявления неинвазивных биомаркеров и критериев количественной оценки прогрессирования болезни и эффективности ЗЭТ на примере болезни Помпе (Пьер Карлиер, Франция). Для оценки эффективности лечения БНГ предложено внедрять методы магнитно-резонансной спектроскопии в реальном времени, позволяющей неинвазивно различать структурные и функциональные нарушения, связанные с непереносимостью нагрузки, что в ряде случаев заменяет повторную биопсию мышцы (Катарина Тоау, Голландия; Клер Вари, Франция).

Большой интерес вызвало обсуждение необходимости лечебной физкультуры и правильного мотивирования больного, например занятий аэробными упражнениями при болезни Мак-Ардля (Георг Боллиг, Норвегия) и болезни Помпе с поздним началом (Стефан Дандо, Великобритания); показаны безопасность и эффективность регулярных упражнений: занятия в объеме 60–70 % от максимальной оксидативной нагрузки по 20–40 мин 3–5 раз в неделю улучшают состояние пациентов с гликогенозами V–VII типов (Рональд Халлер, США). Подчеркивалась необходимость соблюдения диеты при БНГ, «суммированной» в доступные для пациентов рекомендации (Мануэль Карнеро Грегорио, Испания; Катали Росс, США). Соблюдение диеты, направленной на снижение (до 350 мг/дл) и контроль уровня триглицеридов в крови, существенно уменьшает риск развития аденомы печени (Ричард Биегле, США). Не все специалисты уверены в эффективности диетических рекомендаций, хотя необходимость соблюдения правильного образа

жизни и контроля обмена углеводов единодушно поддержана всеми.

Особое внимание было уделено психологическому статусу пациентов с БНГ (Лиза Мерло, США), этическим проблемам «высокие затраты/малая эффективность» при редких болезнях метаболизма (Моника Бобберт, Германия). Выявление заболевания является проблемой не только пациента, но и всех его родственников, которые с самого начала должны понимать особенности жизни этих больных. Оказалось, что появление в семье больного с БНГ в 29 % случаев заставляет членов семьи менять работу и/или стиль занятости, 30 % увольняются из-за необходимости постоянного ухода за больными родственниками, 19 % вынуждены решать жилищные проблемы вплоть до продажи квартиры или дома. В Европе каждому 10-му пациенту недоступны лекарственные средства для поддержания здоровья. В 25 % случаев задержка постановки правильного диагноза по-прежнему составляет от 5 до 30 лет, причем это касается как стран с развитой медицинской инфраструктурой, так и развивающихся стран. Ярким примером сказанного послужило выступление пациентки из Голландии, которая смогла установить причину своей болезни через несколько лет после дебюта, хотя все симптомы гликогеноза II типа были достаточно выражены, — благодаря самостоятельному анализу сайтов в Интернете и последующему целевому обращению к специалисту (Вильма Трейер, Голландия). В целях решения диагностических проблем для пациентов с жалобами со стороны мышечной системы предложено широкое использование элементарных опросников (Лоренц Григулл, Германия). Следует учитывать значительное финансовое обременение пациентов с БНГ, одной из самых проблемных групп наследственных болезней, особенно в небольших и развивающихся странах. Все эти вопросы активно обсуждались совместно с медицинскими экспертами, представителями ассоциаций пациентов, а также с самими пациентами. Эмоциональные и психологические особенности пациентов с БНГ, юридические аспекты возможности получения образования и карьеры стали темой открытого заседания «Ночь пациентов».

Конференция была проведена на высшем организационном и информационном уровне и отличалась прагматичной скромностью и четкостью всех мероприятий, она способствовала правильному пониманию задач ближайшего будущего, стоящих перед научными коллективами, занимающимися самыми разными аспектами клиники, патогенеза и разработки новых подходов в терапии наследственных болезней обмена.

С.С. Никитин

Отчет о конференции «Актуальные проблемы клинической генетики редких болезней»

В Москве 5–6 декабря 2013 г. состоялась конференция «Актуальные проблемы клинической генетики редких болезней», в рамках которой был проведен симпозиум, посвященный болезни Помпе, явившийся логичным продолжением научной встречи в Гейдельберге. С докладами выступили ведущие российские и зарубежные специалисты в области медицинской и молекулярной генетики. Организаторами конференции были Российское общество медицинских генетиков, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Научный совет по медицинской генетике РАМН и кафедра медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Уже список организаторов конференции говорит о том, насколько большое внимание уделяется медицинской общественностью проблемам редких наследственных болезней в России.

Во вступительном слове проф. П.В. Новиков (Россия) подчеркнул, что помимо медицинской составляющей в случаях орфанных болезней необходимо обсуждение нормативно-правовых аспектов и путей их реализации. Роль и эффективность системы медико-генетического консультирования в рамках помощи семьям больных редкими заболеваниями была раскрыта в докладе акад. Е.К. Гинтера (Россия). Серия докладов была посвящена вопросам лабораторной диагностики редких генетических болезней в России: обнаружению патологических мутаций при секвенировании полного экзона (Е. Семина, США), высокопроизводительному секвенированию в генетической

диагностике наследственных заболеваний у новорожденных (А.Е. Павлов, Россия) и методу тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ (Г.В. Байдакова, Россия). Тему продолжила д.м.н. Е.Ю. Захарова (Россия), обобщив международный и российский опыт на примере протоколов лабораторной диагностики. Особое внимание было уделено вопросам обязательной преимплантационной диагностики моногенных заболеваний (д.м.н. Е.Ю. Воскобоева, Россия).

Обсуждались современные подходы к лечению наследственных болезней опорно-двигательного аппарата (д.м.н. Л.К. Михайлова, Россия), криопиринассоциированных периодических синдромов (д.м.н. С.О. Салугина, Россия), аутовоспалительных синдромов (д.м.н. Е.С. Федоров, Россия), а также молекулярная диагностика фенилкетонурии и нарушения обмена тетрагидробиоптерина (проф. А.В. Поляков, Россия), представлены международные (проф. К.Ф. Трефц, Германия) и российские достижения в диагностике и организации помощи при фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии (д.м.н. Т.В. Бушуева, Россия). Важность создания регистров наследственных заболеваний для улучшения повышения уровня диагностики и оптимизация помощи больным была отмечена на примере муковисцидоза (д.м.н. В.Д. Шерман, Россия) и семейной гиперхолестеринемии (д.м.н. А.Н. Мешков, Россия).

В основной программе конференции и на сателлитном симпозиуме особое внимание было уделено болезням накопления. Так, были заслушаны сообщения по особенностям раннего проявления лизосомных болезней накопления (д.м.н. Л.П. Назаренко, Россия) и гликогенозу 2-го типа (болезни Помпе, БП), как одной из недостаточно выявляемых в России патологий, обсуждены современные представления о патофизиологии БП с акцентом на роль аутофагии при инфантильной форме и БП с поздним началом (проф. С.С. Никитин, Россия), представлен опыт диагностики БП в группах высокого риска, особенно у лиц с персистирующим повышением креатинфосфокиназы (проф. И. Илла, Испания, и Э. Каплер, Саудовская Аравия), на обширном материале рассмотрен алгоритм дифференциальной диагностики БП с поздним началом (проф. А. Дубровский, Аргентина), а также на опыте собственных клинических наблюдений рассмотрены сложности и причины задержки постановки диагноза БП с поздним началом (проф. С.С. Никитин). Сроки и причины задержки диагноза БП с позд-



В первом ряду: И. Хорошая (Джензайм, Россия), Н. Карабул (Германия); выступает А. Дубровский (Аргентина)



Момент дискуссии между проф. Э. Каплером (Саудовская Аравия) и проф. Е.Л. Дадали (Россия)

ним началом в России связаны с теми же проблемами, что и в развитых странах, в первую очередь с малой информированностью врачей не только о самом заболевании, но и о возможности диагностики по сухому пятну крови.

Конференция завершилась проведением Первого российского совета экспертов по диагностике и лечению БП. Еще недавно БП относили к тяжелым летальным наследственным заболеваниям, но сегодня достигнуты успехи в случае раннего установления диагноза и своевременного проведения заместительной энзимотерапии препаратом Майозайм® (алглюкозидаза альфа, компания Джензайм). В России инфантильная форма и особенно БП с поздним началом по-прежнему выявляются недостаточно, что приводит к тому, что большая часть пациентов не получает лечения и погибает в раннем возрасте. Для обмена опытом в заседании совета приняли участие ведущие зарубеж-

ные специалисты по гликогенозу 2-го типа. Сделав обзор существующих вариантов протоколов диагностики БП, Э. Каплер (Саудовская Аравия) открыл дискуссию по созданию в России национального руководства по выявлению известных форм болезни и назначению своевременного лечения. Долгосрочные результаты ферментзаместительной терапии препаратом Майозайм® при БП были представлены в исчерпывающем докладе Н. Карабул (Германия). В ходе дискуссии обсуждались следующие основные вопросы: 1)стораживающие признаки при инфантильной форме и БП с поздним началом; 2) необходимый объем дальнейшего обследования после подтверждения диагноза и необходимость участия в дальнейшей судьбе пациента врачей разных специальностей; 3) семейный скрининг — за и против; 4) терапевтические цели, время начала лечения при разных формах и тяжести состояния, в чем состоит мониторинг эффективности терапии и как следует координировать симптоматическое лечение. Особое внимание было уделено трудностям, с которыми сталкиваются российские специалисты в диагностике и лечении пациентов с БП. С полным списком докладчиков и перечнем обсуждаемых вопросов можно познакомиться на сайте ОЧНМБ: www.neuromuscular.ru

Все выступавшие зарубежные и российские специалисты, а также участники заседания совета экспертов выразили благодарность спонсорам: Джензайм — компания группы Санофи, ООО «Мерк», ООО «Актелион Фармасьютикалз Рус», ООО «Лайф Технолоджи», ООО «Компания Хеликон», ЗАО «Приборы», без поддержки и участия которых данное мероприятие могло бы не состояться.

С.С. Никитин

Памяти Владимира Павловича Эфроимсона

Наступивший 2014 год соединил в себе две даты, связанные с именем Владимира Павловича Эфроимсона: 50 лет назад вышла в свет его монография «Введение в медицинскую генетику», ставшая первой в СССР книгой по генетике человека, опубликованной после четверти века запрета на любые исследования в этой области, и 25 лет назад не стало этого удивительного человека.

«Введение в медицинскую генетику» положило начало возрождению генетики человека в СССР, долгое время оставаясь единственным учебником для нескольких поколений советских врачей.

Время неумолимо, уже ушли из жизни его однокашники — генетики-первопризывники, все меньше остается людей, лично знавших Владимира Павловича. С годами стала очевидной необходимость того, чтобы новые поколения врачей и генетиков знали и помнили о человеке, который при жизни был образцом чести, мужества и бесстрашия, кристальной порядочности и нравственности, эталоном ученого.



Накануне 80-летия, Москва

Владимир Павлович Эфроимсон — ученый, генетик. В общедоступных советских энциклопедических словарях его имя не упоминалось. Он не был ни академиком, ни крупным общественным деятелем, не занимал никаких высоких постов. Список работ профессора Эфроимсона составляет чуть более сотни названий.

Судьба Владимира Павловича мало отличается от судеб многих выдающихся ученых той эпохи, когда открытия мирового масштаба были связаны с невероятными трудностями, требующими огромных усилий для преодоления бесконечных препятствий.

В.П. Эфроимсон родился 21 ноября 1908 г. в г. Москве, в семье крупного столичного финансиста. Окончив немецкую школу «Питер Пауль Шулле» в 16 лет, он стал первокурсником биологического отделения физико-математического факультета Московского университета, где самое большое влияние на становление его как ученого оказали занятия на Большом практикуме на кафедре экспериментальной зоологии. Руководителем кафедры в то время был выдающийся российский биолог Николай Константинович Кольцов. Основной костяк кафедры был представлен блестящими преподавателями: С.С. Четвериковым, Д.П. Филатовым, М.М. Завадовским, П.И. Живаго, Г.И. Роскиным. Получить университетский диплом В.П. Эфроимсону не довелось: 20-летний студент отважился на неслыханный по тем временам поступок — открыто выступил на университетском собрании в защиту своего учителя, профессора Сергея Сергеевича Четверикова, одного из основоположников современной биологии, создателя популяционной генетики, которого обвиняли в троцкизме. Это выступление было тем более смелым, что отец Владимира Павловича в 1926 г. был осужден по одному из первых так называемых «вредительских» процессов и приговорен к расстрелу, который заменили сначала на 10, а потом на 5 лет тюрьмы. Сын «вредителя» не побоялся выступить и защитить «троцкиста». Через 30 лет С.С. Четвериков написал своему бывшему ученику: «Это правда, что Вы и во времена студенчества, и позднее всегда стояли для меня как-то несколько в стороне от ядра моих друзей и учеников. Вы даже официально не были «зарегистрированы» среди них, хотя я всегда считал Вас одним из самых мне близких и дорогих учеников. А Ваше всегда открытое и честное отстаивание своих взглядов глубоко меня всегда трогало и радовало. И вот я, семидесятилетний слепой старик, крепко Вас обнимаю и от всего сердца говорю Вам — спасибо...».

Изгнанный из университета, Владимир Павлович работал в самых разных местах: Московском зоопарке, в Радиологическом институте, на Салтыковской кролиководческой станции и даже не-

сколько месяцев в Тбилисском Институте шелководства.

К 24-м годам Владимир Павлович опубликовал 6 научных статей и продолжал неистово работать. Больше всего его интересовали проблемы, связанные с генетикой человека. По иронии судьбы интересующие его проблемы оказались в центре готовящегося идеологического погрома. В начале 30-х годов прошлого века в СССР над генетикой, и особенно над генетикой человека, называвшейся тогда евгеникой, стали гущаться тучи.

«Наверное, из-за раннего ухода в экспериментальную науку меня почти никогда не оставляло чувство, что я вот-вот сделаю какое-то открытие. И за этими открытиями я гонялся очень долго. Пожалуй, прогонялся всю жизнь. Одно из них сыграло в моей жизни существенную роль. В 1932 г. я пришел к мысли о существовании равновесия между мутационным процессом и отбором, а главное к тому, что на основании этого равновесия можно сделать совершенно неожиданный вывод — определить частоту мутирования у человека.

Когда я начал работать в институте у С.Г. Левита, ... я сделал два доклада на семинаре в кольцовском

институте. В них и в написанной по этим материалам статье речь шла о существовании естественного отбора у человека — как о чем-то совершенно очевидном. А эта тематика по тем временам считалась чуть ли не криминальной».

В 1998 г. на конференции, посвященной 90-летию В.П. Эфроимсона, об этой, так никогда и не опубликованной статье, рассказал Н.С. Мюге: «Владимир Павлович просто подсчитывает впервые скорость мутаций у человека. Он несколько раз упоминал, что, дескать, я опередил Холдейна. Он действительно сделал это до Холдейна... Эфроимсон рассматривал 6 различных заболеваний, частоту их встречаемости у человека, после чего оценивал, какое заболевание, какая мутация дает репродуктивный тупик, как бы летальность. То есть — потомства не остается... При гемофилии — потомство может быть. Из этого исходя, считался коэффициент отбора либо рецессивных леталей, либо Х-сцепленных — и после этого вычислялась частота мутирования. Действительно, впервые для человека это было сделано... На 3 года позже Холдейн сделает то же самое, но только на одной гемофилии».

В конце декабря 1932 г. Эфроимсон был арестован по ложному обвинению якобы за участие в антисовет-



Большой практикум в МГУ, 1927 г. Во втором ряду снизу (сидят): Г.В. Самохвалова, Г.И. Роскин, С.Л. Фролова, С.С. Четвериков, П.И. Живаго, С.И. Широков, В.П. Эфроимсон

ской террористической организации (кружок по изучению философии). Вот как рассказывал о своем «деле» Владимир Павлович: «В конце концов мне заявили, что мои хождения в Вольфил и прочее — мелочь, чепуха, и «возрастное явление», что они не стали бы мной заниматься, если бы я не занял очень вредную позицию в науке. Подразумевался «социал-дарвинизм», признание естественного отбора у человека, имелась в виду евгеника. А «евгеника» — «служанка фашизма». Доказывать, что никакого фашизма в науке о наследственности нет и в помине, было совершенно невозможно. Следовательно сказал, что *сам* Дубинин заявил, что мои научные взгляды неправильны. Один из следователей уверял меня, что был на моем докладе в институте Кольцова. Думаю, что это было обычное следовательское вранье».

На допросах от Эфроимсона требовали дать показания о фашистских взглядах его учителя Н.К. Кольцова. Владимир Павлович отказался. В результате — 3 года лагеря: Горная Шория, Алтай, прокладка Чуйского тракта. Неимоверно тяжелые условия существования, изнуряющая работа, смертельный голод. «Это было, наверное, единственный раз в моей жизни — я перестал думать о генетике. Все, что у меня оставалось еще живого в существе моем, было сосредоточено на одном — на мыслях о еде».

В 1936 г., после освобождения, Эфроимсон не смог вернуться в Медико-биологический институт к С.Г. Левиту. Ему было запрещено жить в столичных городах. Дальнейшая судьба Медико-биологического института и медицинской генетики хорошо известна: С.Г. Левит был осужден за терроризм и шпионаж и расстрелян в мае 1938 г. После смерти Н.К. Кольцова в декабре 1940 г. генетика человека в СССР перестала существовать как наука.

Владимир Павлович расстался с медицинской генетикой на долгие годы. Но между первым лагерем и войной, меньше, чем за 6 лет, он собрал экспериментальный материал по генетике тутового шелкопряда, на основании которого написал книгу и подготовил 2 диссертации. О том, как он работал, ходили легенды. По 16–18 часов в сутки, не отрываясь, месяцами без выходных, без отпусков, иногда ночевал в лаборатории. Наградой за напряжение и целеустремленность стало открытие явления сцепленных генов: при отборе породы по одному выбранному полезному признаку последний «тащил» за собой ряд других неожиданных признаков, часто сводивших на нет все усилия селекционеров.

Но мало быть талантливым человеком, ничего не желающим видеть вокруг себя, кроме своей науки. Когда-то Н.К. Кольцов внушал своим ученикам: «Для настоящего ученого кроме науки как таковой ничто не может быть целью жизни. Но для того, чтобы достичь чего-то стоящего в науке, нужно быть абсолютно искренним, абсолютно честным человеком».

Много лет спустя Эфроимсон сказал: «Николай Константинович, воспитывая нас, не знал, что науке можно очень сильно помешать. Тем более, он не знал, что это так легко сделать: достаточно подменить цель или не заметить, что человека в науку толкает не любовь к другим, не любовь к науке, не жажда постичь истину, — а любовь к себе, эгоизм... Или допустить, чтобы в науке начали заправлять люди, для которых само собой разумеющиеся нравственные ценности, законы морали, порядочность, честь, правда — лишь «сказочки для идиотов», а жажда власти, высокого положения и бессовестное стремление к удовлетворению собственных потребностей — основные движущие мотивы всякой деятельности».

С подобными «отрицательными» деятелями науки Эфроимсон столкнулся в 1937 г., когда его выгнали из Ташкентского института шелководства. Результаты его 2-летнего каторжного труда — несколько поколений чистых линий шелкопряда — были сожжены. Написанную им книгу уже в типографии рассыпали в наборе. Снова безработица, запрет на проживание в больших городах. С трудом устроился работать в Мерефе, маленьком городишке на Украине, где была шелководческая станция. Независимо ни от чего Владимир Павлович продолжал свое дело, оставаясь верным своим взглядам и принципам. Однако и в Мерефе не повезло: Владимиру Павловичу отказали в «прописке» — слишком близко от Харькова.

В 1940 г. В.П. Эфроимсон преподавал немецкий язык в неполной средней школе в г. Купянске, но продолжал «наезжать» в Харьков, готовил к защите кандидатскую диссертацию. За 2 недели до начала войны, в июне 1941 г., он защитил кандидатскую и сдал в печать книгу «Селекция тутового шелкопряда». Книга не вышла из-за начавшейся войны.

Из воспоминаний В.П. Эфроимсона: «Дня через три-четыре после начала войны я пришел в военкомат в Харькове, представил справку о только что защищенной диссертации и сказал, что я — очень нужный человек. Прежде всего, я владею немецким языком как русским. Я знаю немецкую историю, литературу, культуру лучше, чем ее знает большинство немцев с высшим образованием. Но самое главное — я защитил диссертацию по генетике, я много и серьезно занимался генетикой человека. У меня на столе постоянно лежал научный журнал «Немецкий архив расовой биологии». И я прекрасно знаю всю эту идиотическую расовую теорию, прекрасно знаю, как и чем ее можно опровергнуть, разбить. Кроме того, я могу пригодиться и просто по разведывательным делам. Принимавший меня военный очень обрадовался и сказал, что как раз такой человек, как я, им очень нужен. Но я перебил его: «Есть одно «но». Я имею судимость по статье 58. Вы понимаете, я ненавижу фашизм. Вы можете быть абсолютно уверены в моей лояльности. Но на всякий случай я хочу сказать об этом сразу».



Кавалер Ордена Красной Звезды, 1943 г. (первый слева)

Военный выслушал меня и сказал: «Я сейчас только позвоню и узнаю, не занято ли то место, на которое я хотел вас принять». Он вышел за дверь и через минуту, т. е. быстрее, чем можно было бы куда-либо позвонить, вернулся и сказал: «Место занято». И я понял, что анкета — это главное».

Войну Владимир Павлович прошел в качестве эпидемиолога, участвовал в работе дивизионной разведки, проводя основное время на передовой. Награжден двумя боевыми орденами. Невольно оказавшись свидетелем насилия по отношению к гражданскому населению в Восточной Пруссии, подал рапорт. Вот как он рассказывал об этом в 1988 г.: «Я понял, что происходят дикие эксцессы, и что на эти эксцессы могут не обратить внимания... Я понял, что надо быстро, решительно принимать меры. В эксцессах менее всего были виноваты солдаты, которые много лет не видели женщин... Ведь на этом ломались даже истинные аскеты и монахи...

Я, конечно, понимал, что рискую получить по шее. Но выхода не было. Немецкого языка почти никто не знал, начальство могло просто не вникнуть в суть

происходящего. Я написал рапорт, описал то, что происходит, и, как только подтянулся штаб, отдал заявление с описанием происходящего на имя члена Военного совета через прокурора армии, который решительно не знал, что с моим заявлением делать.

Я надеялся, что член Военного совета сообразит, чем неизбежно грозят эти эксцессы. Но в то же время понимал, что как вредный свидетель, я могу получить вышку или штрафбат. Но не случилось ни того, ни другого. Меня просто вызвал начальник санитарной службы армии, полковник Лялин. Он и его заместитель, армейский хирург, минут тридцать-сорок меня отчаянно ругали... Для меня было ужасным сознание того, что мы приходим в Европу не только освободителями, но и насильниками. И, признаюсь, при этом было некоторое чувство успокоения: я-то свой долг выполнил, предупредил, сообщил. И если меня ругают, то уж наверняка под трибунал не пошлют.

На протяжении примерно полутора месяцев я был в нашей 33-й армии «паршивой черной овцой», склоняемой: у нас-мол есть такие люди, которые забыли, что немцы наделали у нас, и т. п. Потом вдруг все переменялось. Появилась статья «Товарищ Эренбург ошибается», и были приняты чрезвычайно запоздалые меры по прекращению эксцессов...».

После окончания войны В.П. Эфроимсон вернулся к генетике, начал работать в Харьковском университете на кафедре дарвинизма. Спешно дорабатывал докторскую диссертацию, защитил ее осенью 1947 г., а в феврале 1948 г. был уволен из Харьковского университета «за раболепство перед западом, за поступки, порочащие высокое звание преподавателя Высшей школы». Причиной тому стал перевод Эфроимсоном с английского языка статьи генетика Ф. Добжанского, в которой разоблачался Лысенко. Владимир Павлович очередной раз оказался без работы и теперь разрывался между Харьковом и Москвой: в Харькове была жена — М. Г. Цубина, в Москве — важные дела.

Для заработка В.П. Эфроимсон переводит с английского языка книгу Х. Котта «Приспособительная окраска животных».

В 1948 г. Владимир Павлович решает на очередной «безумный» поступок. Собрав воедино весь корпус лысенковской литературы, он проанализировал все «новаторские» положения теории Лысенко и написал фундаментальный труд — «Об ущербе, нанесенном СССР новаторством Лысенко». Эфроимсон считал себя обязанным раскрыть глаза руководителей страны на истинное положение вещей в генетике, в сельскохозяйственной и биологической науке. Труд был передан Ю. Жданову в Отдел науки ЦК, где и был прочитан в мае 1948 г.

Но в августе 1948 г. состоялась печально знаменитая сессия ВАСХНИЛ. В результате триумфа Лысенко из институтов и университетов были изгнаны сотни настоящих ученых, многие из которых остались без ра-

боты, ликвидированы кафедры и лаборатории. Среди пострадавших были такие выдающиеся ученые, как Рапопорт, Жебрак, Шмальгаузен, Сабинин и многие другие. Однако аресту был подвергнут только один — генетик Владимир Павлович Эфроимсон. Это случилось в апреле 1949 г. в Харькове — ему припомнили рапорт о недопущении эксцессов и обвинили в клевете на Советскую армию.

Из Харькова его этапировали в Москву, предъявили обвинение. Потрясает сила духа и стойкость этого удивительного человека. Пятнадцать дней он голодал в ледяном карцере Бутырской тюрьмы, требуя, чтобы нелепое обвинение, предъявленное ему, боевому офицеру, награжденному орденами и медалями за доблестный воинский труд, было заменено истинной причиной ареста. Он требовал, чтобы его обвинили в том, в чем он действительно был «виновен» — в борьбе с лысенковщиной и в дискредитации «народного академика». Эфроимсон не подписал ни одного показания и не согласился ни с одним пунктом обвинения. В результате был осужден на 8 лет лишения свободы и сослан в Джезказган. На свободу Эфроимсон вышел только в 1955 г., но снова с ограничением в праве на место проживания.

Владимир Павлович поселился в Клину и первым своим долгом счел необходимым повторить все те доводы против Лысенко, которые оказались столь несвоевременными в 1948 г. С.С. Четвериков сравнил труд Эфроимсона с расчисткой авгиевых конюшен, тут же добавив: «Но ведь для того, чтобы их расчистить, тоже нужно было быть Гераклом».

В 1956 г. Владимира Павловича реабилитировали, что позволило ему вернуться в Москву и устроиться библиографом в Библиотеку иностранной литературы. Он немедленно приступил к чтению медико-генетической литературы, от которой был отлучен многие годы, и в 1958 г. подготовил книгу о современном состоянии медицинской генетики. Потребовалось 6 лет, чтобы книга эта увидела свет.

Вот краткая история создания «Введения в медицинскую генетику», рассказанная самим Владимиром Павловичем в виде «дарственной надписи» на форзаце: «Эта книга была написана еще в 1958 г. Дубинина передернуло, когда он об этом узнал. В 1960 г. рукопись была принята Ленмедгизом, но отвергнута (без ознакомления) Медгизом. В 1961 г. АМН приняла постановление об ее издании. В 1963 г. автору стало известно, что директор Медгиза распорядился о печатании 6 экз. верстки. Автор подал заявление о печатании за его счет 30 экз. верстки, на что директор (В.И. Маевский) ответил: «Когда Вы будете директором Медгиза, то будете делать то, что сочтете нужным. Пока я директор, я делаю то, что считаю нужным». Автор скромно поблагодарил и отправился к акад. В.В. Парину, который все понимал с полслова и тут же написал в Медгиз письмо с просьбой отпе-

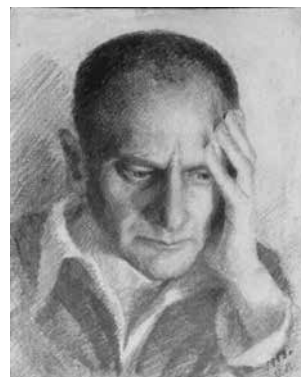


Рисунок Виктора Малдутиса. Эфроимсон в лагере, Джезказган, 1950 г.

чатать 100 экземпляров верстки для рассылки всем специалистам, что и было сделано. Затем В.В. Парин собрал совещание, на котором сразу первых двое выступавших книгу разгромили. Затем выступило человек 15, которые книгу похвалили, вопреки призывам В.В. Парина давать максимум критических замечаний. Решение было положительным, и книгу напечатали. Но затем посыпались звонки — книгу не выпускать в продажу. Командующий этим делом изъявил полную готовность следовать всем указаниям вышестоящих инстанций, но при наличии письменного указания, каковое, несмотря на решительные указания высоких звонящих, не поступило. Книга вышла за пару месяцев до 15 октября 1964 г. Печаталась по матрице.

Следует обратить внимание на то, что литература к предисловию дана в конце книги. Многие важные обстоятельства здесь пропущены. Об истории этой книги нужно писать отдельную книгу, на которую (как и на другие, гораздо более важные) у автора уже нет ни сил, ни времени. 25 августа 1976 г. В. Эфроимсон».

Комментируя представленный текст, следует сказать, что если бы были отпечатаны всего лишь 6 экземпляров верстки, заявленных первоначально, книга никогда бы не увидела свет, так как в этом случае она заведомо попала бы в руки противников медицинской генетики. Академик В.В. Парин, в те годы вице-президент АМН СССР, это понимал и добился, чтобы книга попала в руки всех ведущих генетиков и медиков. В 1968 г. было выпущено 2-е, расширенное, дополненное издание. Таким образом, ценой невероятных стараний автора отечественные ученые и медики познакомились с современным состоянием медицинской генетики. Кроме этого, Владимир Павлович приложил максимум усилий для издания на русском языке фундаментальных трудов по генетике человека, в частности «Основ генетики человека» К. Штерна.

Закрепление успеха ознаменовалось выпуском серии монографий: 1970 г. — «Генетика психических болезней» (в Трудах Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР, где Владимир

Павлович заведовал лабораторией); 1971 г. — «Иммуногенетика»; 1978 г., совместно с М.Г. Блюминой, — «Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий». При участии В.П. Эфроимсона издаются коллективные монографии: 1966 г. — «Актуальные вопросы современной генетики», 1970 г. — «Проблемы медицинской генетики».

Говоря о вкладе В.П. Эфроимсона в науку, нельзя не сказать, что идеи этого выдающегося ученого намного опередили свое время. Сегодня, в XXI веке, иммунологи, генетики, эволюционисты, этологи разрабатывают направления, которые он предрек уже полвека назад. Однако мне, лично знавшей Владимира Павловича, хотелось бы особо остановиться на такой черте его характера, как способность противостоять лжи, несправедливости, злу и насилию. Он не искал легкого пути, всегда оставался Человеком с большой буквы, представляя уникальный пример ученого, свято преданного одной идее, вобравшего в себя колоссальную энергию для воплощения этой идеи в жизнь. Его идея заключалась в том, чтобы своими знаниями, своим трудом в науке принести как можно больше пользы людям. Может быть, именно поэтому еще в конце 20-х годов прошлого века он ясно увидел, что развивающаяся бешеными темпами генетика — это именно тот путь, на котором можно достичь наиболее ощутимых результатов и, может быть, именно поэтому в эти ранние годы он начал фундаментальные исследования в области генетики человека. Исследовать закономерности развития человека, понять тайны его наследственности — это обещало огромный скачок в медицине, в профилактике наследственных болезней, в предотвращении тысяч и тысяч человеческих трагедий.

На своем «личном деле» в ГУЛАГе Эфроимсон смог увидеть пометку: «Вербовке не подлежит». Владимир Павлович гордился этой пометкой: «Как еще один орден».

Он любил рассказывать байку о существующей единице порядочности — «Тамм». Максимально возможное количество порядочности — 1 Тамм. Ровно столько, сколько было у Игоря Евгеньевича Тамма. Ровно столько, сколько было и у самого Владимира Павловича.

Пройдя череду тяжелых испытаний — тюрем, ссылок, лагерей, реабилитированный Эфроимсон немедленно окунулся с головой в те же проблемы, с которых начинал в юности. Наверстать упущенное, возродить, а точнее — создать заново медицинскую генетику стало его основной задачей.

В середине 50-х годов XX в. ему казалось, что это вполне осуществимая и очень близкая цель. Но было нечто, что в конце концов заставило 50-летнего профессора задуматься. Почему кажущаяся столь ясной, бесспорной и близкой цель удаляется по мере приближения к ней? Почему все труды, все усилия большого

отряда генетиков-первопризывников при всей их энергии, бескорыстии и беззаветности почти полностью пропадали впустую? К тому времени уже были написаны книги и учебники, прочитаны десятки курсов лекций, осуществлены многочисленные «миссионерские поездки» в крупнейшие университеты и медицинские вузы страны, но год за годом пласт непросвещенных биологов и врачей, которые не слышали слово истины и науки, становился все больше и больше? Ушел Лысенко, но советская генетика по-прежнему буксовала, не могла даже приблизительно дотянуться до тех высот, на которые она вознеслась в 30-е годы.

Со свойственной ему тщательностью и последовательностью шаг за шагом Владимир Павлович начал изучать пути развития послевоенной науки. Он понял, что его попытки уйти от политики, заниматься только наукой обречены на провал. Оторвавшись от науки, он не только изложил свое представление о системе, но при любой возможности пытался передать это свое знание другим, особенно молодежи, которая всегда его окружала. Эфроимсон понимал, что знания пробуждают в молодых умах совесть, потребность различать добро и зло, правду и ложь.

В одном из писем ко мне он поделился: «Какой-то греческий классик (Геродот, кажется?) написал, что самое страшное несчастье для человека — знать очень многое и не иметь возможности что-либо сделать».

Уже в 1960-е годы он охарактеризовал систему, сложившуюся в СССР: «Это система, приведшая к определенным принципам социального отбора, когда на вершину социальной лестницы пробираются наименее честные, наименее думающие, наиболее послушные люди, а одаренные, талантливые, ищущие, неконформные личности отпадают безжалостно на самых ранних этапах, на самых первых стадиях отбора».

Владимир Павлович говорил, что иначе никак нельзя назвать тех, кто презрел самый главный, по его глубокому убеждению, принцип, лежащий в основе самого человеческого рода: «Я — для людей, а не люди — для меня».

Последние годы жизни Владимир Павлович посвятил исследованию только генетики человека. О чем он писал? О загадке гениальности. О том, как преступно человечество распоряжается бесценным даром природы — неисчерпаемыми интеллектуальными ресурсами, колоссальным интеллектуальным потенциалом. О том, какими признаками наделено большинство самых выдающихся людей в человеческой истории, и о том, как можно было бы, обращая внимание на носителей этих признаков («стигм»), по мере сил оберегать хотя бы немногих, оберегать, давать им возможность развить и реализовать себя полностью. Он писал о том, как варварски мы воспитываем детей, как, не понимая,

убиваем в них данную от природы любознательность и стремление к творчеству, как пытаюсь уравнивать всех под одну гребенку, теряю самых талантливых, но наименее приспособленных к трудной борьбе за существование в несправедливо устроенном обществе индивидуумов, в котором успех вовсе не сопутствует таланту. Он писал об этике, об альтруизме...

В 1947 г. заведующий кафедрой дарвинизма и генетики Харьковского университета И.М. Поляков сетовал: «Зря я взял Эфроимсона на кафедру доцентом. Его надо было бы взять в Зоологический музей. Экспонатом. Посадить в витрину и снабдить табличкой — «Человек неразумный. Верит в человеческую порядочность. Вымирающая ветвь. Тупик эволюции. Нуждается в охране».

Владимир Павлович говорил о себе довольно часто: «Вообще-то я трус, но я не могу молчать, когда творится несправедливость». В декабре 1985 г. московской научной общественности впервые показали очень смелый по тем временам фильм «Звезда Вавилова». После показа фильма крупные ученые выступали со сцены Политехнического музея и произносили какие-то округленные фразы о трагической судьбе Н.И. Вавилова, говоря, что он погиб в тюрьме, о «злых силах», не называя этих сил и в ком они были воплощены, о большой несправедливости в отношении гения Вавилова. Владимир Павлович вырвался на сцену и практически прокричал в микрофон шокировавшие многих слова. Сегодня, спустя четверть века, я хочу привести эти слова полностью.

«Я пришел сюда, чтобы сказать правду. Мы посмотрели этот фильм... Я не обвиняю ни авторов фильма, ни тех, кто говорил сейчас передо мной... Но этот фильм — неправда. Вернее — еще хуже, это — полуправда. В фильме не сказано самого главного. Не сказано, что Вавилов — не трагический случай в истории. Вавилов — это один из многих десятков миллионов жертв самой подлой, самой бессовестной, самой жестокой системы, которая уничтожила, по самым мягким подсчетам, пятьдесят, а скорее — семьдесят миллионов ни в чем не повинных людей. И система эта — сталинизм. Сталинизм, который безраздельно властвовал в нашей стране, и который и по сей день не обвинен в своих преступлениях. Я готов доказать вам, что цифры, которые я называю вам, могут быть только заниженными.

Я не обвиняю авторов фильма в том, что они не смогли сказать правду о гибели Вавилова. Они скромно сказали — «погиб в Саратовской тюрьме»... Он не погиб. Он — сдох! Как собака. Сдох он от пеллагры — это такая болезнь, которая вызывается абсолютным, запредельным истощением. Именно от этой болезни издыхают бездомные собаки... Наверное, многие из вас видели таких собак... Так вот: великий ученый, гордость отечественной науки, академик Николай Иванович Вавилов сдох как собака в саратов-



Лекция по медицинской генетике, февраль 1966 г., Новосибирск

ской тюрьме... И надо, чтобы все, кто собрался здесь, знали и помнили это...

Но и это еще не все, что я хочу вам сказать...

Главное. Я — старый человек. Я перенес два инфаркта. Я более двадцати лет провел в лагерях, ссылке, на фронте. Я, может быть, завтра умру. Умру — и кроме меня вам, может быть, никто и никогда не скажет правды. А правда заключается в том, что вряд ли среди вас, сидящих в этом зале, найдется двое-трое людей, которые, оказавшись в застенках КГБ, подвергнувшись всем бесчеловечным и диким издевательствам, которым подвергались миллионы наших соотечественников, и продолжают подвергаться по сей день лучшие люди нашей страны, — вряд ли найдется хоть два человека, которые не сломались бы, не отказались бы от любых своих мыслей, не отреклись бы от любых своих убеждений... Страх, который сковал людей — это страх не выдуманный. Это реальный страх реальной опасности... И вы должны это понимать.

До тех пор, пока страной правит номенклатурная шпана, охраняемая политической полицией, называемой КГБ, пока на наших глазах в тюрьмы и лагеря бросают людей за то, что они осмелились сказать слово правды, за то, что они осмелились сохранить хоть малые крохи своего достоинства, — до тех пор, пока не будут названы поименно виновники этого страха, — вы не можете, вы не должны спать спокойно. Над каждым из вас и над вашими детьми висит этот страх. И не говорите мне, что вы не боитесь... Даже я боюсь сейчас, хотя моя жизнь прожита. И боюсь я не смерти, а физической боли, физических мучений...

Палачи, которые правили нашей страной, не наказаны. И до тех пор, пока за собачью смерть Вавилова, за собачью смерть миллионов узников, за собачью смерть миллионов умерших от голода крестьян, сотен тысяч военнопленных, пока за эти смерти не упал ни один волос с головы ни одного из палачей — никто из нас не застрахован от повторения пройденного... Пока на смену партократии у руководства государства

не станут люди, отвечающие за каждый свой поступок, за каждое свое слово — наша страна будет страной рабов, страной, представляющей чудовищный урок всему миру..

Я призываю вас — помните о том, что я сказал вам сегодня. Помните! Помните!»

В тот день я спросила его, почему он так кричал в микрофон? Он ответил: «Я боялся, что меня и на этот раз не услышат...».

В 1971 г. В.П. Эфроимсон писал: «История показывает, что идеология, противоречащая человеческой совести, для своего поддержания нуждается в таком мощном чиновничье-шпионско-полицейско-военном аппарате подавления и дезинформации, при котором очень затруднен подлинный накал свободной коллективной мысли, необходимой для самостоятельного прогресса...

Специфика эволюционного развития человечества такова, что естественный отбор был в очень большой степени направлен на развитие самоотверженности, альтруизма, коллективизма, жертвенности. Эгоизм очень способствует выживанию индивида... Но род, не обладавший биологическими основами мощных инстинктов коллективной защиты потомства и всей группы, обрекался на вымирание, на истребление групповым отбором...

Фундаментальное значение для судеб народа приобретает вопрос о том, по каким индивидуальным особенностям идет социальный отбор, то есть отбор в группы, концентрирующие в своих руках социально-

экономическое могущество, в чем бы оно ни выражалось — в земельных ли владениях, во владениях ли средствами производства, деньгами, печатью, кино, радио, телевидением, государственной властью и возможностью ее распределения, возможностью устанавливать ценностные критерии для подвластных масс. Огромную роль играет специфика социального отбора, социального подъема, продвижения вверх по имущественной, иерархической, кастовой, классовой лестнице, передававшего власть в руки вовсе не наиболее достойным людям, стремящимся утвердить в обществе доброе начало. Наоборот, социальный отбор постоянно подымал на верхи пусть и энергичную, но прежде всего наиболее властолюбивую, жадную, бессовестную прослойку человечества...».

И там же он привел высказывание Ш. Монтескье: «Принцип (устройства) государства деспотического беспрерывно разлагается, потому что он порочен по своей природе. Другие государства гибнут вследствие особых обстоятельств, нарушающих их принципы; это же погибает вследствие своего внутреннего порока».

Владимир Павлович Эфроимсон умер 21 июля 1989 г.

Слова из его статьи «Родословная альтруизма» звучали как слова надежды. «Человек разумный — это, прежде всего, человек этический». Таким было кредо выдающегося генетика. Всей своей жизнью В.П. Эфроимсон доказал нормальность, истинность и осуществимость того, во что он верил.

Елена Кешман



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Краткая информация по медицинскому применению препарата **Актовегин®**:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; ПН 014635/03 от 19.12.2007; ПН014635/02 от 14.03.2008; ПН014635/01 от 26.02.2008.

Торговое название — Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл, таблетки 200 мг № 50. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы, диабетическая полинейропатия), заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран), профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (25–50 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин.). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

АСТО-FPA-2014-C1-№2

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: март 2014.

	НЕВЕСЁЛЫЕ ЗАГАДКИ :-)			1. Сложно подни- маться по лестнице. Сложно дышать, лёжа на спине. Сложно моему врачу правиль- но поставить диагноз. Что это такое?
2. Один врач думал, что это — полимиозит. Другой думал, что это — миастения. Ни один из диагнозов не был правильным. Что это?		3. Постановка диаг- ноза какого прогрес- сирующего нервно- мышечного заболевания занимает в среднем 7 лет¹, хотя оно диагно- стируется простым		

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

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

 **Myozyme®**
(αglucosidase alfa)

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



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