

С.В. Котов • О.П. Сидорова • А.С. Котов •
Е.В. Бородатая • И.А. Василенко

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебное пособие

Миопатии
Болезнь Помпе
МРТ мышц Карнитин
Коэнзим Q10 Идебенон
Карницетин Гликогеноз
Болезнь Мак Ардля
Вялый ребенок *Миотонии*
Спинальные
амиотрофии



Москва 2021



МОНИКИ
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Министерство здравоохранения Московской области
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Факультет усовершенствования врачей
Кафедра неврологии

«УТВЕРЖДАЮ»
Декан ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
Профессор Б.В. Агафонов
Протокол № 1 от 24.03.2015 г.

С.В. Котов, О.П. Сидорова, А.С. Котов,
Е.В. Бородатая, И.А. Василенко

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебное пособие

Издательство «Перо»
Москва, 2021

УДК 616.8-009.5-07-08

ББК 56.12

Н54

Авторы:

С.В. Котов – руководитель неврологического отделения
ГБУЗМО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

О.П. Сидорова – профессор кафедры неврологии
ФУВ ГБУЗМО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

А.С. Котов – заведующий отделением неврологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке, д.м.н.

Е.В. Бородатая – методист отдела по работе с ординаторами
и аспирантами факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.б.н.

И.А. Василенко – заведующая научно-исследовательской
лабораторией ГБУЗ МО МОНИКИ, д.м.н.

Рецензенты:

Л.Г. Турбина – профессор кафедры неврологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ

А.С. Кадыков – заведующий 3 неврологическим отделением
ФГБНУ Научный центр неврологии, профессор, д.м.н.

Н54 НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ. Учебное пособие. —
М.: Издательство «Перо», 2021. — 36 с.

ISBN 978-5-00171-952-6

В учебном пособии «Нервно-мышечные болезни» представлена информация о классификации нервно-мышечных заболеваний. Рассматриваются отдельные нозологические формы данной патологии. Приводятся сведения о наиболее часто встречающихся миопатиях, спинальных амиотрофиях, наследственной моторно-сенсорной невропатии, миотонии.

Учебное пособие предназначено для неврологов, терапевтов, генетиков.

ISBN 978-5-00171-952-6

© Авторы, 2021

Наследственные нервно-мышечные заболевания составляют значительную группу среди хронической неврологической патологии. Учитывая сложность и актуальность этой патологии в России создано общество по изучению нервно-мышечных болезней. Издается журнал «Нервно-мышечные болезни».

В 1971 г в Лондоне был основан Европейский нервно-мышечный центр (European Neuro Muscular Center, ENMC). Его e-mail: ria.broekgaarden@vsn.nl. Членами этого центра являются:

- Австрия (OEMF)
- Дания (MSFV)
- Франция (AFM)
- Германия (DGM)
- Италия (Italian Teleton)
- Нидерланды (VSN)
- Словения (MDSN)
- Швейцария (SSRM)
- Великобритания (MDC)
- Россия (ассоциация больных нервно-мышечными заболеваниями «Надежда» для детей и взрослых на базе Московской областной детской психо-неврологической больницы).

Российская ассоциация организована в начале 90-х годов. Существует международный регистр наследственных нервно-мышечных заболеваний для включения больных в группы генотерапии по мере появления таких методов. В этот регистр включаются больные и из России с их согласия.

В Московской области зарегистрировано более 1300 больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями.

Наиболее полно представлена классификация нервно-мышечных заболеваний, предложенная И. Гаусмановой-Петрусевич в 1971:

- I группа – миопатии
- II группа – болезни нервно-мышечного соединения (миастения)
- III группа – вторичные (неврогенные) повреждения мышц (спинальная амиотрофия, боковой амиотрофический склероз, наследственные моторно-сенсорные невропатии).

Мышечные заболевания – клинические состояния, при которых имеет место повреждение мышечного волокна

Мышечные заболевания имеют общие черты:

1. Патологический процесс поражает мышечную часть двигательной клетки;
2. Клиническая картина имеет общие черты:
 - Мышечная слабость;
 - Атрофии;
 - Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов.
3. Применяют общие методы для диагностики заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОПАТИИ

1. Наследственные
 - Прогрессирующие мышечные дистрофии
 - Непрогрессирующие (структурные) миопатии
 - Врожденные миопатии
 - Митохондриальные
 - Миотонические синдромы
2. Ненаследственные
 - При амилоидозе
 - Дискалиемии
 - При гормональных нарушениях
 - Воспалительная реакция мышц на специфические и неспецифические факторы (паразитарное воспаление, аутоиммунное поражение)
 - Миопатии при новообразованиях
 - Миопатии токсические и медикаментозные

Наследственные миопатии обусловлены мутациями в генах, кодирующих синтез белков в мышцах. С 1 гена может синтезироваться более 20 белковых продуктов в результате альтернативного сплайсинга. Одна мутация может давать различные фенотипы. Так, ген ламина работает с белком эмерином на ядерной оболочке мышечного волокна. Мутация в гене ламина А/С вызывает:

- Аутосомно-доминантную форму миопатии Эмери-Дрейфуса
- Вариант конечностно -поясной миопатии

- Частичную липодистрофию
- Синдром Вернера

Существуют общие принципы обследования при миопатиях

1. Клиническое обследование
2. Генеалогическое обследование
3. Электромиография
4. Биохимическое исследование
5. Гистохимическое исследование
6. МРТ мышц
7. ДНК-диагностика

Клиническое обследование включает следующее:

I. Жалобы на слабость

II. Анамнез :

1. наличие заболевания у родственников
2. Обращают внимание на возраст начала заболевания

III. При осмотре отмечают:

1. Атрофию мышц
2. Гипертрофию определенных мышц
3. Фасцикуляции
4. Ощупывают мышцы (определяют болезненность)
5. Определяют миотоническую задержку при разжимании сжатых в кулак пальцев рук
6. Исследуют мышечную силу
7. Определяют снижение или отсутствие сухожильных рефлексов
8. У больных миопатией чувствительность не нарушена

Обращают внимание на наличие приемов Говерса при вставании (дополнительные приемы при вставании, вставание «лесенкой») представлены на рис. (рис. 1)

Часто поражается сердце в виде нарушения внутрисердечной проводимости, поражения левого желудочка при миопатии Дюшенна и Беккера, миотонической дистрофии, синдроме Кернса-Сейра, нуклеопатиях, дефиците саркогликана.

Наследственные миопатии наследуются по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, X-сцепленному, митохондриальному (материнскому) типам наследования (рис.2).

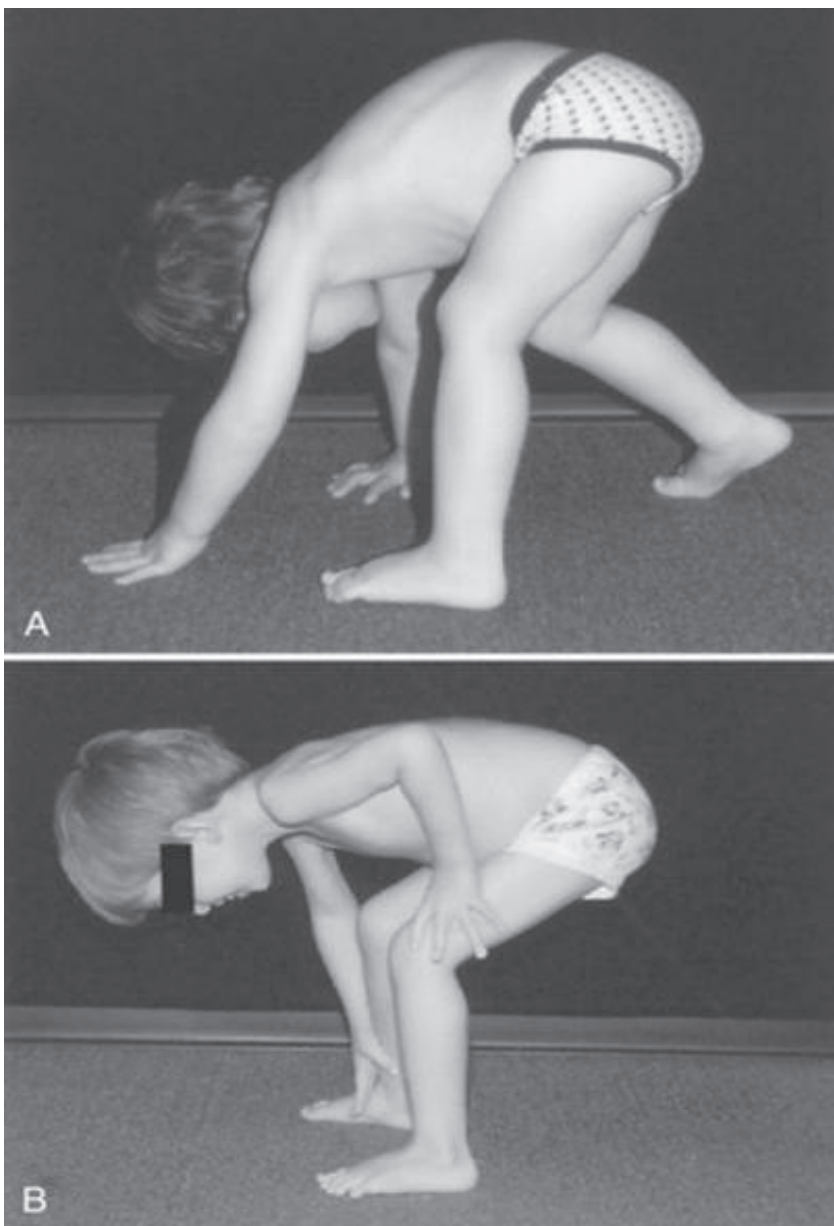
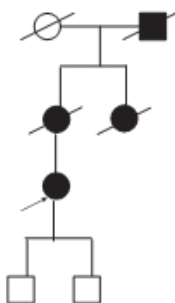
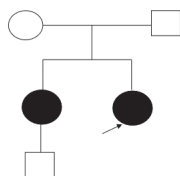


Рис. 1. Приемы Говерса при вставании
(Bradley's Neurology in Clinical Practice Sixth Edition, 2012)

- а) Родословная семьи больных с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания (*Плече-лопаточно-лицевая миопатия Ландузи-Дежерина*)



- б) Родословная семьи с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (*конечноностно-поясная миопатия*)



- в) Родословная семьи с X-сцепленным рецессивным типом наследования заболевания (*миопатия Дюшенна*)

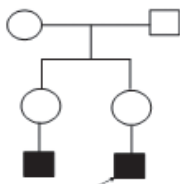


Рис. 2. Родословные больных наследственными миопатиями

Электромиография (ЭМГ)

Существует игольчатая и накожная электромиография. Она позволяет определить тип поражения (мышечный, неврогенный, поражение мотонейрона спинного мозга), выявить наличие миотонии.

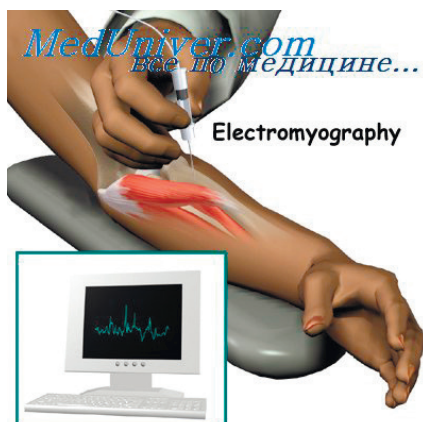


Рис. 3. Игольчатая ЭМГ

Биохимическое исследование включает определение:

1. Креатинфосфокиназы в крови.
2. Лактата в крови до еды и через 1 час после приема глюкозы (1г сухого вещества на кг массы тела), растворенной в воде.
3. Глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами.
4. АЛТ и АСТ (повышены при миотонической дистрофии, дерматомиозите, склеродермии, инфаркте миокарда).
5. Электролитов крови (калий)

Цитохимическая активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови

Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводят цитохимический анализ активности митохондриальных ферментов. Для количественного цитохимического исследования активности митохондриальных

ферментов в лимфоцитах периферической крови используют метод, предложенный A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова. Использовали химические реактивы: фиксатор для мазков периферической крови (ацетон-трилон), цитохимические наборы для определения активности дегидрогеназ (ООО НПП «Поликом»), краситель для докрасивания ядер (метиловый зеленый). Оборудование: бинокулярный микроскоп (увеличение не менее 10×40), оснащенный объективом с водной иммерсией, водяной термостат, обеспечивающий поддержание температуры с точностью до $0,1^\circ\text{C}$, pH-метр. Метод количественного цитохимического определения активности ферментов в клетках периферической крови (постановка реакций). Реакции проводятся на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Мазки высушивают на воздухе при комнатной температуре в течение 10-15 минут. Постановка реакции включает три этапа: фиксацию мазков, реакцию для выявления активности ферментов, докраску ядер. Фиксация препаратов проводится в 60% растворе ацетона, насыщенном трилоном Б при $\text{pH}=5,2 - 5,4$ при комнатной температуре в течение 30 – 40 секунд (для лимфоцитов). После фиксации препараты промывают дистиллированной водой и высушивают при комнатной температуре на воздухе. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг п-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, специфический субстрат для определенного фермента. Реакция проводится при $\text{pH}=7,3$ и температуре 37°C в течение 60 минут в водном термостате. После инкубации мазки промывают водой и погружают в насыщенный раствор метилового зеленого (ядерного красителя) на 15-20 секунд, после чего мазки вновь промывают и высушивают при комнатной температуре на воздухе. Готовые мазки микроскопируются под водной иммерсией на микроскопе Микмед-6. Об активности фермента в клетке судят по количеству темно-фиолетовых гранул формаза, образовавшихся в процессе восстановления п-нитротетразолия фиолетового (рис. 1). Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов подсчитывают количество гранул в 30 – 100 клетках. Ферментативная активность при использовании этого метода выражается гр./лимфоцит, что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции – формаза.

Оценивают активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа, ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа, ГДГ), обмене жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа, α -ГФДГ) и II комплекс дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа, СДГ).

Гистологическое исследование мышц в настоящее время актуально при диагностики структурной миопатии (немалиновая, миотубулярная миопатия, болезнь центрального стержня) (рис. 4), можно определить «рваные красные мышечные волокна» (рис. 5), воспалительная реакция, некроз мышечных волокон, накопление гликогена в мышцах при гликогенозах 2 и 5 типов.

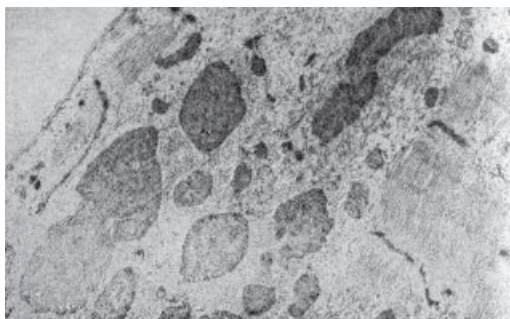


Рис. 4. Немалиновая миопатия

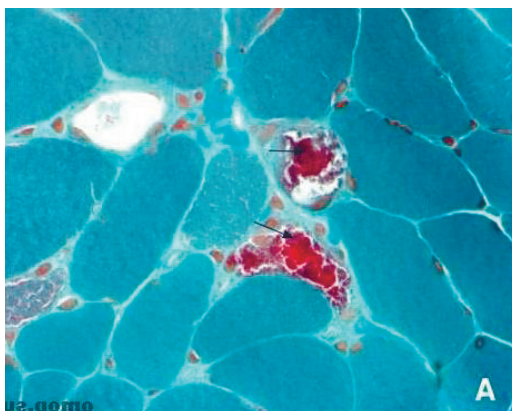


Рис. 5. Рваные красные мышечные волокна

МРТ мышц позволяет выявить пораженные мышцы и динамику их поражения в процессе течения болезни и на фоне применяемого лечения. Проводится исследование мышц верхних и нижних конечностей (рис. 6).

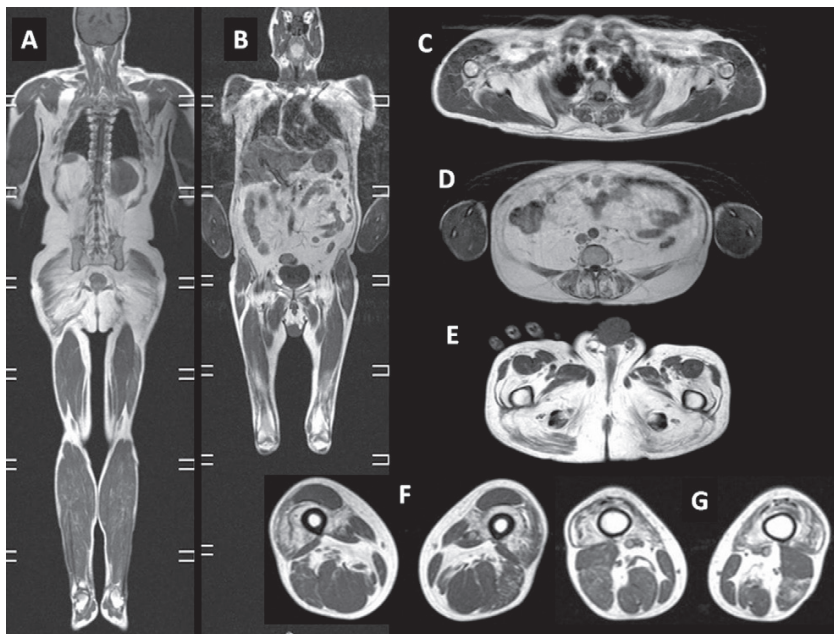


Рис.6. МРТ мышц. (R.-Y. Carlier et al., 2011)

Исследование проводят на аппарате General Electric Optima MR450w GEM с индукцией магнитного поля 1,5Тл в режимах T1 и T2-STIR.

При оценке поражения мышц используют классификацию степени жировой дегенерации мышечной ткани:

0 – нормальная мышечная ткань;

1 – начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышения МР-сигнала;

2а– позднее проявления феномена «изъеденных молью» волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала с вовлечением до 30% объема конкретной мышцы;

- 2б – позднее проявления феномена «изъеденных молью» волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала с вовлечением от 30% до 60% объема конкретной мышцы;
- 3 – проявление размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3х областей в одной мышце с повышением МР-сигнала;
- 4 – последняя стадия дегенерации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканями с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки.

МРТ мышц является важным методом диагностики поражения мышц при наследственных нервно-мышечных заболеваниях. Выявленные изменения мышц позволяют разрабатывать подходы к лечебной физкультуре, методики нагрузки непораженных мышц. Ежегодный контроль МРТ мышц позволяет оценить степень прогрессирования заболевания и эффективность лечения.

ДНК-диагностика

Метод позволяет уточнить диагноз при выявлении мутации, определить носителей гена болезни среди родственников, провести дородовую диагностику в семье для предупреждения рождения больного ребенка.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ **Лице-лопаточно-плечевая миопатия** **(миопатия Ландузи-Дежерина)**

Распространенность заболевания от 0,22 до 4,38 на 100 000 населения. Миопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу с риском 50% для детей больного (сыновей и дочерей). Описано два типа заболевания – тип 1 (FSHD1) и тип 2 (FSHD2). Оба типа имеют одинаковые симптомы заболевания и различаются по генетической причине. Лице-лопаточно-плечевая миопатия обусловлена изменением в области конца длинного плеча

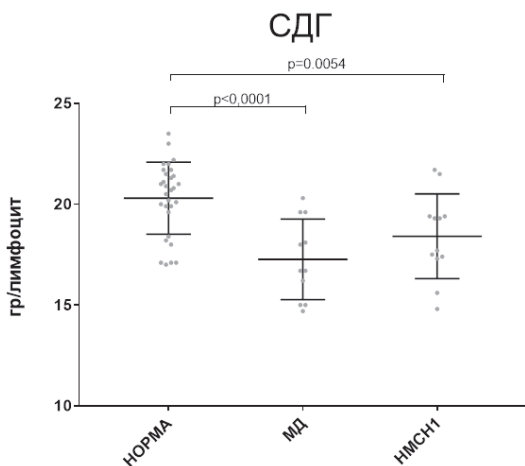
4 хромосомы (регион D4Z4). Н состоит 11–100 повторяющихся сегментов. Вся область D4Z4 обычно гиперметилирована. Добавление метильных групп отключает (заставляет замолчать) гены, поэтому в гиперметилированных участках ДНК, меньше включенных (активных) генов (активных). При заболевании область D4Z4 гипометилирована. При 1-м типе болезни (FSHD1) гипометилирование возникает из-за укорочения области D4Z4, которая содержит от 1 до 10 повторов вместо обычных 11-100 повторов. При 2-м типе (FSHD2) гипометилирование чаще всего возникает из-за мутаций в гене *SMCHD1*, который отвечает за предоставление инструкции для получения белка, который обычно гиперметирует область D4Z4. Но примерно 20 процентов людей с FSHD2 не имеют мутации в гене *SMCHD1*, и причина гипометилирования не ясна.

Заболевание начинается в возрасте 11-20 лет. Появляются мышечная слабость и атрофия мышц лица (лицо сфинкса, губы тапира, лагофтальм), плечевого пояса, лопаток. Позднее поражаются мышцы нижних конечностей (рис. 3.1.). Сухожильные рефлексy длительное время сохраняются. Течение болезни легкое, без прогрессирования, как правило.

На МРТ мышц конечностей при обоих типах заболевания отмечено поражение широчайшей мышцы спины. В более старшем возрасте у больной было также изменение мышц бедер. Имеется асимметрия поражения.

Вариантом этой формы миопатии является скапуло-перонеальная форма, описанная С.Н.Давиденковым. Уровень КФК в крови обычно не повышается. На рис. 6 представлены изменения показателей активности митохондриальных ферментов. С учетом изменения активности митохондриальных ферментов назначают энерготропные препараты (препараты коэнзима Q10 и карнитина).

А)



Б)

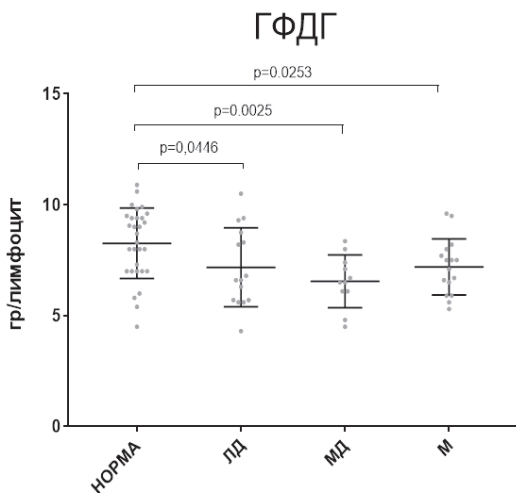
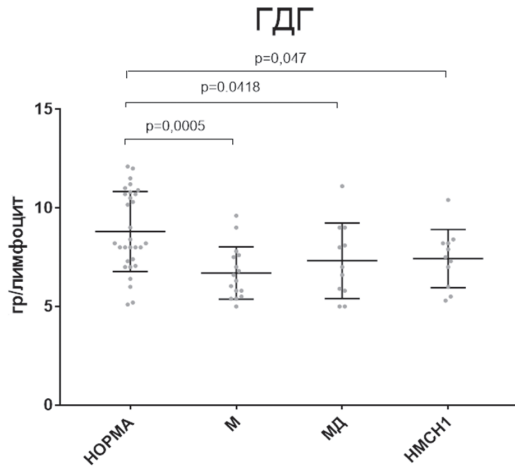


Рис. 6. Цитохимическая активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови (Котов С.В. и соавт. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечных заболеваниях // Нервно-мышечные болезни. - 2019. - Т.9, N 3)

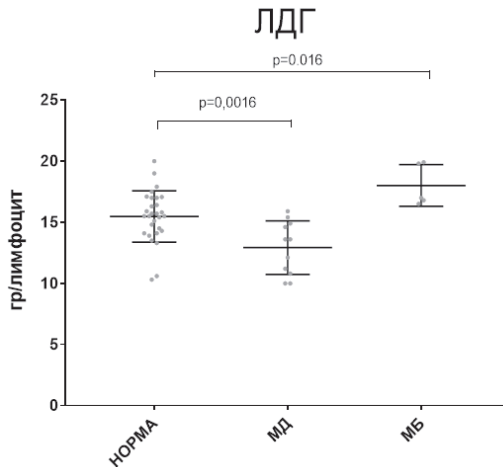
А) СДГ (сукцинатдегидрогеназа), Б) α -ГФДГ (α -глицерофосфатдегидрогеназа), В) ГДГ (глутаматдегидрогеназа), Г) ЛДГ (лактатдегидрогеназа).

По оси Y – цитохимическая активность лимфоцитов периферической крови (гр./лимфоцит).

В)



Г)



По оси X – обследуемые группы (Н-норма (N=30), МД – миотоническая дистрофия (N=11), НМСН 1 – наследственная моторно-сенсорная невропатия 1 типа (N=12), МБ – миопатия Беккера (N=5), ЛД – лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (миопатия Ландузи-Дежерина)(N=15), М – миастения (N=16)). Каждая точка представляет пациента и обследуемого в контрольной группе здоровых лиц. Вертикальные черточки – это шкала, на которой горизонтальными черточками отмечены медиана (посередине) и ее доверительный интервал.

p – показатель достоверности различий медиан.

Конечностно-поясная миопатия (limb girdle muscular dystrophy, LGMD)

Это заболевание, раньше называли миопатия Эрба-Рота. В настоящее время считается, что это – группа миопатий с поражением тазового, плечевого пояса и конечностей с различным типом наследования. Распространенность конечностно-поясной миопатии от 0,35 до 8,45 на 100 000 населения

Заболевание в 85% наследуется по аутосомно-рецессивному типу и в 15% по аутосомно-доминантному. По новой классификации выделяют LGMD R1 и др. (цифра означает порядок открытия мутации в гене заболевания, R – аутосомно-рецессивное наследование) и LGMD D1 и др. Например, LGMD R1 – это калпаин-связанная миопатия.

Заболевание начинается в любом возрасте, отмечается слабость и атрофия мышц плечевого и тазового пояса, арелфлексия.

Миопатия Дюшенна

Прогрессирующая мышечная дистрофия (или миопатия) Дюшенна – это самая распространенная и наиболее тяжелая. Распространенность составляет от 1,0 до 24,45 на 100.000. Тип наследования X-сцепленный рецессивный. Ген кодирует синтез белка дистрофина. У больных имеется дефект белка дистрофина, который полностью отсутствует или деградирует сразу после его синтеза. Существует гонадный мозаицизм. В 30% – это новые мутации в половых клетках матери, поэтому 1/3 матерей не являются носителями гена болезни.

Болеют только мальчики. Начинается заболевание обычно в 4 г. Симметрично поражаются мышцы тазового пояса, затем патологический процесс распространяется на плечевой пояс. Атрофия мышц преимущественно проксимальной локализации (рис. 7). В 80% отмечаются гипертрофии икроножных мышц. Течение болезни быстрое, прогрессирующее, заканчивающееся инвалидностью в короткие сроки. К 10 годам больные перестают ходить, к 15-20 годам – раньше погибали от дыхательной недостаточности и патологии сердца. Сейчас благодаря портативным дыхательным аппаратам живут до 30 и более лет. У больных раз-

виваются контрактуры, сколиоз из-за атрофии мышц спины, патология сердечной мышцы.



Рис. 7. Больной миопатией Дюшенна
(из архива ГБУЗМО ММОНИКИ).

Фото предоставлено профессором Б.В. Агафоновым

В 20% снижается интеллект, так как изоформа дистрофина экспрессируется в головном мозге. Уровень КФК значительно повышен .

Разрабатывается генотерапия, клеточная терапия миобластами здоровых доноров. Назначают преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела через день в возрасте 5-10 лет при отсутствии ожирения. Механизм действия до конца не ясен. Возможно, грубое поражение мышц с полным отсутствием белка дистрофина приводит к аутоиммунному процессу с образованием антител к мышечной ткани.

Миопатия Беккера

Распространенность миопатии от 0,4 до 2,38 на 100 000 . Тип наследование X-сцепленный рецессивный. Поражается ген дистрофина, как и при миопатии Дюшенна, но мутации не тяжелые и белок дистрофин синтезируется, но он дефективный, часто имеется в укороченном виде. Начинается миопатия в возрасте 15-20 лет, но иногда и после 30 лет. Появляется слабости и атрофии мышц тазового пояса и бедер, а позднее – мышц верхних конечностей. Имеются псевдогипертрофии икроножных мышц, которые могут быть с рождения. Течение миопатии доброкачественное с длительной компенсацией двигательных функций, сохранностью интеллекта. Уровень КФК повышен также, как и при миопатии Дюшенна.

Применение энерготропных препаратов приводит к значительному улучшению (рис. 8).

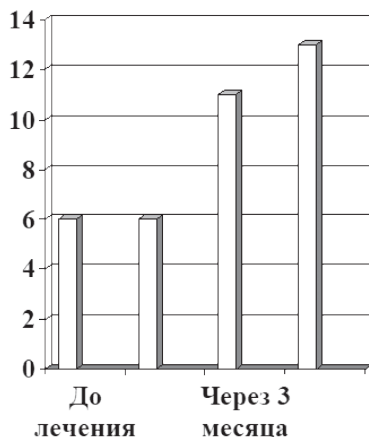


Рис. 8. Динамика мышечной силы при миопатии Беккера (приседания) на фоне приема идебенона

С целью ранней диагностики и предупреждения повторного рождения в семье больного ребенка с миопатие Дюшенна и Беккера в ряде стран проводятся массовый скрининги новорожденных мальчиков на эти заболевания.

Выделяют несколько этапов массового скрининга новорожденных на миопатию Дюшенна и Беккера (Naylor E.N. и др., 1992):

- I. Выявление у новорожденных мальчиков всех случаев повышения уровня КФК в крови при заборе крови методом сухой капли
- II. Определение у детей в крови типа изофермента КФК:
 - КФК–ММ – из скелетной мышцы
 - КФК–ВВ – из головного мозга
 - КФК–МВ – из миокарда
- III. ДНК-диагностика
- IV. Определение дистрофина в мышечном биоптате (хотя в настоящее время это не актуально, достаточно ДНК-диагностики).
- V. Выявление носителей гена болезни среди родственников больных
- VI. Пренатальная диагностика миопатии Дюшенна и Беккера у матери больного ребенка

В табл. 3-5 представлены суммарные данные такого масс-скрининга. Слабым звеном программы является отсутствие эффективного лечения миопатии Дюшенна и Беккера, хотя в последние годы разрабатывается генотерапия этих заболеваний. Для лечения применяют низкие дозы преднизолона.

Таблица 3.

Данные скринирующей программы на миопатии Дюшенна и Беккера у новорожденных мальчиков в Пенсильвании

Обследуемая группа	Показатели
Группа обследованные новорожденных обоего пола (включая 21 920 из Бразилии)	83 396
В том числе:	
При первоначальном повышении уровня КФК (2 из Бразилии)	124 (0,15%)
При устойчивом повышении уровня КФК	12 (0,02%)
При подтвержденной миопатии Дюшенна	10
Подтвержденная миопатия Беккера (легкая форма)	1
Возможная миопатия Беккера (тяжелая форма)	1

Число больных миопатией Дюшенна и Беккера	12
Число случаев с повышением уровня КФК: Тяжелая мышечная ишемия	1
Частота миопатии Дюшенна и Беккера	1 на 6 950 (1 на 3 544 мальчиков)
Частота миопатии Дюшенна	1 на 8 340 (1 на 4 253 мальчика)
Частота миопатии Беккера	1 на 41 798 (1 на 21 266 мальчиков)

Таблица 4.

**Данные скрининга новорожденных на миопатию
Дюшенна и Беккера при заборе крови методом сухой капли
в Пенсильвании**

Больные	Активность КФК, ед/л		Тип изофермента КФК	ДНК-диагностика
	При первом исследовании	При повторном исследовании		
К.Т.	>2000	>2000	МВ	Делеция 4,8,12,17,19
Е.С.	>2000	-	ММ,МВ	Нет делеции
М.В.	>2000	>2000	ММ	Нет делеции
А.Р.	500-1000	-	ММ	Делеция 19, 44
Ј.К.	1000	500	ММ,МВ	Нет делеции
С.Р.	1000	500	ММ	Делеция 4, 8, 12, 17
С.В.	1000	1000	ММ,МВ	Делеция 44
С.Л.*	>2000	>2000	-	Делеция 45, 48, 51
Ј.С.	>2000	>2000	ММ	Делеция 48
Ј.К.	>2000	>2000	ММ	Нет делеции
Д.С.	>750	>500	ММ,МВ	Делеция 45, 48
А.Н.	>2000	>2000	ММ	Нет делеции

* – больной из Бразилии

Таблица 5.

Массовый скрининг новорожденных на миопатии Дюшенна и Беккера по увеличению содержания креатинфосфокиназы в крови

Показатели	Новая Зеландия (1978)	Германия (1984)
Число обследованных новорожденных мальчиков	10 тыс.	82 тыс.
Число случаев миопатией Дюшенна	2	24
Число случаев миопатией Беккера	1	3

Миопатия Эмери-Дрейфуса

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному рецессивному типам. Начало болезни в возрасте от 3 до 15 лет. Отмечаются слабость и атрофии мышц тазового пояса, бедер. Имеются ранние контрактуры в локтевых суставах, ретракции ахилловых сухожилий, кардиомиопатия, снижение интеллекта, отсутствуют псевдогипертрофий (рис. 9). Повышена КФК в крови. Имеется нарушение сердечного ритма.

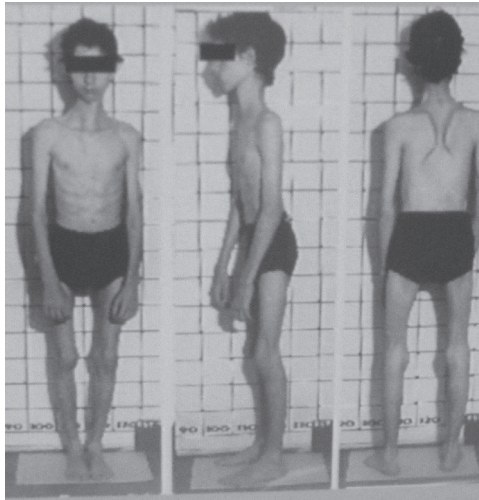


Рис. 9. Больной миопатией Эмери-Дрейфуса (Оксфордская база данных)

Дистальные миопатии

Дистальные миопатии клинически напоминают наследственные моторно-сенсорные невропатии. Также отмечаются атрофии и мышечная слабость дистальных отделов конечностей. Снижены сухожильные и периостальные рефлексy. Нет нарушения чувствительности. Имеется повышение КФК в крови.

Глазная миопатия

Внешне больные похожи на пациентов с глазной формой миастении, но у них отсутствует декремент М-ответа при проведении стимуляционной электромиографии круговой мышцы глаза. Отмечается птоз век, ограниченные движения глазных яблок. Проба с антихолинэстеразным препаратом (прозеринум или калимином). Повышен уровень КФК в крови.

Окулофарингеальная миопатия

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Ген аутосомно-доминантной формы находится в хромосоме 14q11.2-q13, он кодирует синтез белка полиаденилин-ассоциированный белок. Выявляется экспансия три-нуклеотидных повторов. Начало заболевания приходится на возраст от 40 до 60 лет. Наряду с офтальмоплегией часто отмечается слабость мышц лица и проксимальных отделов верхних конечностей. Повышается уровень КФК в крови.

ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ

Среди этой группы заболевания выделяют синдромальные и несиндромальные врожденные миопатии:

1. Синдромальные.
 - «Чистая» врожденная миопатия.
 - Врожденная миопатия Фукуямы.

- Болезнь «мышца-глаз-мозг»
 - Синдром Уолкера-Варбурга
2. Несиндромальные.

“Чистая” врожденная мышечная дистрофия передается по наследству по аутосомно-рецессивному типу с риском 25% для братьев и сестер больного. Имеется первичный дефицит белка мерозина в мышцах. С рождения имеется симптоматика миопатии, которая не прогрессирует. Сочетается с артрогриппозом, но может быть и без него. Активность КФК нормальная или немного повышена.

Врожденная мышечная дистрофия Фукуямы (тип II) передается по наследству по аутосомно-рецессивному типу. Родители являются носителями гена болезни. Их дети заболевают в 25% случаев. У больных происходит разрушение дистрофин-ассоциированного комплекса белков в мышцах. Это происходит из-за мутации в гене фермента, который участвует в гликозилировании α -дистрогликана, который является центральным белком, осуществляя через β -дистрогликан связь дистрофина с внеклеточным матриксом. Дистрогликаны принимают участие во всем дистрофиновом комплексе. Большой внеклеточный белок α -дистрогликан связан с компонентом базальной мембраны ламинином 2 (или мерозином). При миодистрофии Фукуяма происходит вторичное снижение экспрессии α -дистрогликана и полное или частичное разрушение дистрофин-ассоциированного комплекса белков. Данная миопатия часто встречается в Японии. Поражение мышц сочетается с поражением центральной нервной системы. Уровень КФК в крови увеличивается в 10-50 раз.

Болезнь “мышца – глаз – мозг” имеет аутосомно-рецессивное наследование. Отмечается мышечная слабость, изменения со стороны глаз и судороги. Уровень КФК может быть нормальной в течение первого года жизни, а в последующем повышается.

Синдром Уолкера – Варбурга передается по наследству по аутосомно-рецессивному типу. У больных имеется мышечная слабость, задержка умственного развития, аномалии центральной нервной системы в виде лизэнцефалии типа II, мальформации извилин головного мозга, аномально утолщенной коры головного мозга и других структурных изменений.

Структурные миопатии

Структурные миопатии – это группа наследственных миопатий, при которых в мышцах определяются особые структурные изменения, видимые под световым микроскопом. Эти заболевания обычно не прогрессируют. Диагноз подтверждается с помощью мышечной биопсии (выявление характерных изменений при световой микроскопии) и ДНК-диагностики. Выделяют следующие структурные миопатии:

1. Болезнь центрального стержня (рис. 10).
2. Миотубулярная миопатия.
3. Немалиновая миопатия (рис. 11).

Болезнь центрального стержня – это группа врожденных миопатий, гистологически характеризующихся нарушением положения ядра клетки (скапливаются в центральной части мышечного волокна) с патологией риаинодиновых рецепторов. Существуют формы заболевания с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Аутосомно-доминантная форма более доброкачественная, медленно прогрессирует. Аутосомно-рецессивная форма миопатии протекает более тяжело и быстро прогрессирует. У больных отмечается мышечная слабость, офтальмоплегия. На МРТ мышц выявляют разрушение *m. Sartorius*, головки *m. Quadriceps femoris*.

Миотубулярная миопатия также обусловлено патологией расположения ядер миофибрилл. Заболевание передается по наследству по X-сцепленному рецессивному типу наследования, при котором заболевание проявляется у мальчиков, так как они имеют только одну X- хромосому, а у женщин их 2 (одну получают от отца и одну от матери). Пол ребенка определяется половой хромосомой (X или Y) в мужской половой клетке (в сперматозоиде).

Частота заболевания во Франции 2 случая на 100 000 новорожденных мальчика. У мальчиков с рождения отмечается снижение мышечного тонуса, мышечная слабость. Особенно выражено поражение мышц лица и глазных мышц. Отмечается офтальмоплегия. Имеются нарушения дыхания и кормления. Возможна аспирация, которая приводит к летальному исходу. При тяжелой форме заболевания прогноз неблагоприятный.

При мышечной биопсии определяют мышечные волокна с маленькими ядрами, расположенными в центре волокна. Они окружены светлым полем без миофибрилл.

Немалиновая миопатия – гетерогенная группа мышечных заболеваний с мутациями в генах, кодирующих компоненты тонких волокон саркомеры.

Частота – 1:50 000. Тип наследования аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. При гистологическом исследовании мышц у больных обнаруживают нитеобразные структуры в мышечных волокнах.

Для больных немалиновой миопатией характерен внешний вид, напоминающий больных с синдромом Марфана (арахнодактилия, удлиненное лицо, деформация грудной клетки) (рис. 10). Отмечается генерализованная мышечная слабость. Миопатия, как правило, не прогрессирует. Но бывают и более тяжелые формы заболевания. Креатинфосфокиназа в крови повышается незначительно.

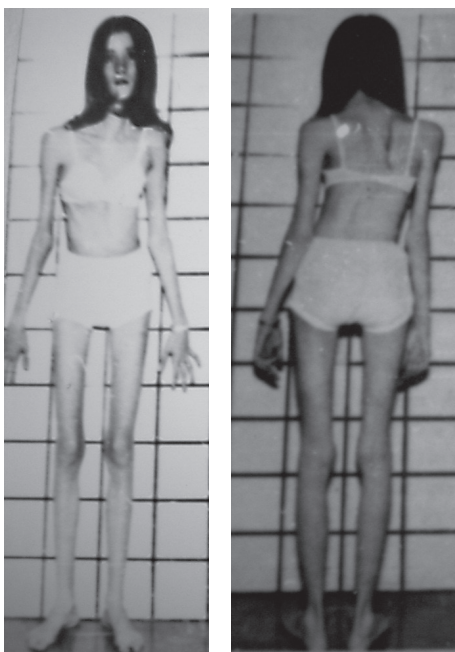


Рис. 10. Немалиновая миопатия
(('The face in genetic disorders (R. Goodman, R. Gorlin, 1977))

Лечение миопатий

Отсутствует специфическая терапия. Применяют энерготропные препараты: 1) препараты коэнзима Q₁₀, 2) карнитина, карнозин. Эти препараты назначаются постоянно. Перед назначением их следует провести ЭКГ.

• Препараты Q₁₀ (убихинона):

1. Препараты, являющиеся полным аналогом коэнзима Q₁₀ (*кудесан, кудевита*, в 1 тб. – 30 мг). Плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Назначают 2 тб. Утром и 1 днем до 16.00.
2. Препараты идебенона (коэнзима Q₅) – синтетический аналог коэнзима Q₁₀. Хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер.
 - *Нобен* – в капсуле 30 мг. Зарегистрирован с 18 лет.
 - *Целестаб* – в капсуле 45 мг. Зарегистрирован с 18 лет.
 - Идебенон – капсулы по 30 мг и 45 мг. Зарегистрирован с 18 лет.
 - *Мнесис* – таблетки по 45 мг.
 - *Нейромет* . таблетки по 30 мг и 45 мг. Без возрастных ограничений.

Назначают по 90 мг в сутки до 16.00, чтобы не было нарушения сна. Например, *нобен* назначают по 2 капсулы утром и 1 капсулу днем.

Суточная потребность- 500 мг. Поэтому, при необходимости, дозу препарата можно увеличивать более 90 мг.

Препарат не следует назначать при экстрасистолии, аритмии.

При приеме препарата следует контролировать артериальное давление. \при снижении – назначить витамин B₁ по 100 мг в тб. утром.

ЭКГ проводить 1 раз в 6 месяцев. При появлении экстрасистол дозу препарата снижать.

• Препараты карнитина:

- 1) Карнитин назначают по 2 капсулы 2 раза в сутки до 16.00 после еды. Содержит ацетильную группу, которая спо-

собствует синтезу ацетилхолина, который замедляет сердечный ритм. Не желательно назначать при выраженной брадикардии.

2) Элькар по 1 чайной ложке 2 раза в сутки до 16.00.

Суточная потребность в карнитине – 500 мг. Поэтому, при необходимости дозу препарата можно увеличивать.

- **Карнозин** (не зарегистрирован как лекарственный препарат). По 1 тб. (0,5 г) утром.

Больные миопатиями принимают энерготропные препараты постоянно без перерыва. Можно назначать одновременно препараты коэнзима Q10 (или его аналоги), препараты карнитина и карнозин, так как они имеют разные точки приложения в механизме их действия.

Перед назначением энерготропных препаратов желательно провести лабораторные исследования функции митохондрий, так как энерготропные препараты назначают для коррекции митохондриальных нарушений, имеющих у больных миопатиями.

1) Определить лактат в крови до еды и через 1 час после приема глюкозы или сахара, растворенных в воде, в дозе 1 г сухого вещества на кг массы тела в любой коммерческой лаборатории. Предварительно следует определять глюкозу натощак и нагрузкой углеводами. Если есть нарушение углеводного обмена, лактат после нагрузки углеводами не определяют.

2) Провести количественное определение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу A.G.E Pearse.

- СДГ (сукцинатдегидрогеназа). Препараты коэнзима Q10 показаны, если показатель снижен или компенсаторно повышен. При компенсаторном повышении уровня СДГ можно назначить меньшую дозу препарата.
- ГФДГ (альфа-глицерофосфатдегидрогеназа). Если показатель снижен, назначают препарат карнитина.

В последующем можно проводить определение лактата и количественное определение активности митохондриальных ферментов

тов лимфоцитов периферической крови 1 раз в год. Если показатели не нормализуются, можно увеличивать дозу энерготропных препаратов. Если на фоне лечения энерготропными препаратами уровень лактата остается высоким назначают димефосфон.

Применяют тугоры в ночное и дневное время для удержания стоп, коленных суставов с целью предотвращения контрактур. При нарушении дыхания – Аппарат ИВЛ портативный АИВЛп-2/20 «ТМТ». Существует хирургическая коррекция нервно-мышечной деформации позвоночника

МИОПАТИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Мышечная слабость, обусловленная нарушением синтеза гликогена, его накоплением в мышцах из-за нарушения его распада возникает при гликогенозе. Существует 2 типа гликогенозов, при которых развивается миопатия:

- Тип 2 (болезнь Помпе)
- Тип 5 (болезнь Мак Ардля).

Диагноз подтверждается с помощью мышечной биопсии и ДНК-диагностики.

Для болезни Помпе существует энзимотерапия.

МИОТОНИИ

Миотонии – группа заболеваний, при которых наблюдается неспособность мышц быстро расслабляться после мышечного сокращения.

Классификация миотоний:

I. Наследственные миотонии:

- Врожденная миотония Томсена
- Генерализованная миотония Беккера
- Врожденная миотония с болезненными спазмами (крампи)

- Врожденная параmiotония
- Интермиттирующая миотония
- Нейромиотония
- Миотоническая дистрофия
- Хондродистрофическая миотония

II. Приобретенные миотонии:

- Вызванная лекарственными препаратами
- Сочетающаяся со злокачественной опухолью

На МРТ мышц конечностей при миотонической дистрофии зарегистрировано поражение медиальной головки икроножной мышцы, поражение симметричное. При НМСН имелось асимметричное поражение мышц голени.

На ЭМГ отмечаются характерные изменения (рис.11).

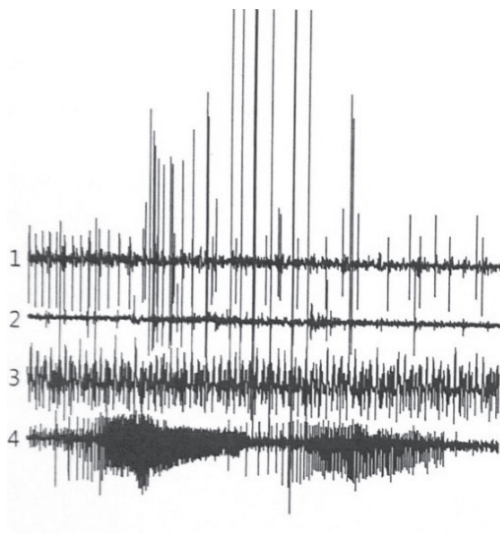


Рис. 11. Электромиография больного миотонической дистрофией

Для лечения применяют энерготропные препараты при миотонической дистрофии, для уменьшения скованности – карбмазепин.

СПИНАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Спинальные амиотрофии – это группа заболеваний, при которых атрофии мышц возникают вследствие поражение мотонейронов спинного мозга.

Классификация спинальных амиотрофий:

А. Аутосомно-рецессивные СА.

1. Проксимальные.

1) Форма Верднига-Гоффмана (рис.12).

а) Острая форма (типа1).

б) Промежуточная форма (типа 2).

2) Форма Кугельберга-Веландера (хроническая форма, типа 3).

2. Прогрессирующий бульбарный паралич у детей.

3. Лопаточно-перонеальная СА.

4. Дистальная СА.

Б. Аутосомно-доминантные СА.

1. Проксимальная СА.

2. Лице-лопаточно-плечевая СА.

3. Лопаточно-плечевая СА.

4. Дистальные СА.

5. Лопаточно-перонеальная СА.

В. Х-сцепленные СА.

1. Ювенильная бульбарная и проксимальная СА.

2. Проксимальная СА.

3. Дистальная СА.

4. Бульбарно-спинальная амиотрофия Кеннеди.



Рис. 12. Больная проксимальными формами спинальной амиотрофией Верднига-Гоффмана

Больные дети со спинальной амиотрофией составляют основную группу больных с симптомом «вялого ребенка»(рис. 13).

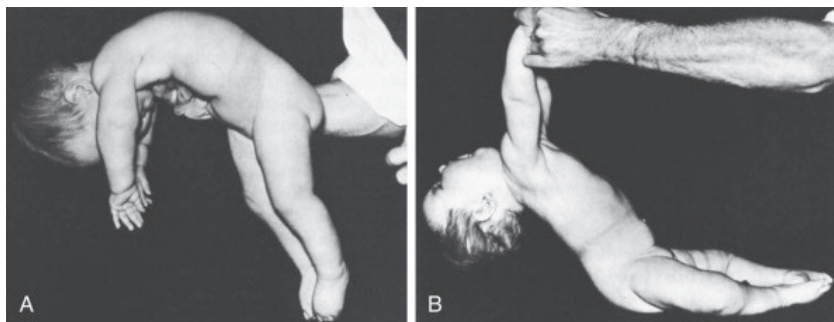


Рис. 13. Симптом «вялого ребенка»
(Nelson Textbook of Pediatrics , Nineteenth Edition2011)

Для лечения применяют энерготропные препараты, антихолинэстеразные препараты, физиотерапию (электростимуляция периферических нервов). При проксимальной аутосомно-рецессивной спинальной мышечной атрофии применяют генотерапию (нусинерсен, ридиплам, золгенсма).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОТОРНО-СЕНСОРНЫЕ НЕВРОПАТИИ

Всего выделяют 8 типов наследственных моторно-сенсорных невропатий (НМСН). Тип I и II НМСН разделяются с учетом СПИ по срединному нерву – 38 м/с Если меньше – тип I (демиелинизирующее поражение), Если больше – тип II (аксональный тип поражения) .

Существуют формы заболевания с аутосомно-доминантным наследованием, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным наследованием. Заболевание может начинаться в любом возрасте. Характерна мышечная слабость в кистях и стопах. Походка «степпаж». Больные не могут стоять на носках и пятках. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. Нарушена болевая чувствительность по полиневритическому типу. Отмечается снижение вибрационной чувствительности в пальцах стоп. Атрофируются мышцы голени (рис. 14).



Рис. 14. Наследственная моторно-сенсорная невропатия

Существует наследственная моторно-сенсорная невропатия со склонностью к параличам от сдавления. Вызывается дупликацией в гене PMP на 17 хромосоме, также как и наследственная моторно-сенсорная невропатия 1 типа.

Для лечения применяют энерготропные препараты, антихолинэстеразные препараты, физиотерапию (электростимуляция периферических нервов).

Аттестационные вопросы

- 1. При миопатиях поражается:**
 - А) мышца
 - Б) нерв.
- 2. При спинальной амиотрофии поражается**
 - А) мышца,
 - Б) передние рога спинного мозга.
- 3. Для диагностики миопатий используют:**
 - А) Электромиографию.
 - Б) Рентгенографию.
- 4. Миопатией Ландузи-Дежерина болеют:**
 - А) и мужчины и женщины,
 - Б) только женщины.
- 5. Миотония – это**
 - А) неспособность мышц быстро расслабляться после мышечного сокращения.
 - Б) Мышечная слабость.
- 6. Миопатии при нарушении обмена веществ – это**
 - А) гликогеноз II типа (болезнь Помпе),
 - Б) спинальная амиотрофия.
- 7. Спинальная амиотрофия Верднига_Гофмана – это**
 - А) Проксимальная спинальная амиотрофия.
 - Б) Дистальная спинальная амиотрофия.
- 8. Креатинфосфокиназа при миопатиях**
 - А) Увеличивается.
 - Б) Снижается.
- 9. К непрогрессирующим миопатиям относят :**
 - А) Болезнь центрального стержня.
 - Б) Миопатию Дюшенна.
- 10. К врожденным миопатиям относят:**
 - А) Синдром Уолкера-Варбурга.
 - Б) Миопатию Ландузи-Дежерина.

Правильные ответы

1. А).
2. Б).
3. А).
4. А).
5. А).
6. А).
7. А).
8. А).
9. А).
10. А).

Список литературы

1. Гаусманова-Петрусевиц И. «Мышечные заболевания». Варшава, 1971, – 440 С.
2. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. – М., Мед., – 2004. – 221 С.
3. Bradley's Neurology in Clinical Practice Sixth Edition, 2012.
4. R.Y. Carlier, P. Laforet, C. Wary, D. Mompoint, K. Laloui, N. Pellegrini, D. Annane, P.G. Carlier, D. Orlikowski, Whole body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns, Neuromuscul. Disord. 21 (2011) 791–799.
5. R. Goodman, R. Gorlin. The face in genetic disorders, 1977))
6. Nelson Textbook of Pediatrics , Nineteenth Edition. 2011
7. Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В. и соавт. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечных заболеваниях // Нервно-мышечные болезни. -2019.- Т.9, N 3.
8. Engel A. Myology (2-volume). McGraw-Hill, 2004.

Ключевые слова

Миопатии
МРТ мышц
Прогрессирующие мышечные дистрофии
Лице-лопаточно-плечевая миопатия
Миопатия Ландузи-Дежерина
Миопатия Беккера
Миопатии Дюшенна
Миопатия Эмери-Дрейфуса
Дистальные миопатии
Глазная миопатия
Окулофарингеальная миопатия
Врожденные миопатии
Структурные миопатии
Болезнь центрального стержня
Немалиновая миопатия
Миотубулярная миопатия
Коэнзим Q₁₀
Идебенон
Карнитин
Карнитетин
Гликогеноз
Болезнь Помпе
Болезнь Мак Ардля
Миотонии
Спинальные амиотрофии
Вялый ребенок
Наследственная моторно-сенсорная невропатия

С.В. Котов, О.П. Сидорова, А.С. Котов,
Е.В. Бородатая, И.А. Василенко

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебное пособие

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
www.pero-print.ru e-mail: info@pero-print.ru
Подписано в печать 19.04.2021. Формат 60х90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 2,25. Тираж 500 экз. Заказ 191.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»

ISBN 978-5-00171-952-6



9 785001 719526