

ГЛАВА 10.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.С. Петрухин, М.Ю. Мартынов, И.Ю. Ковалева, И.В. Лусникова

Наследственные нервно-мышечные заболевания - гетерогенная группа болезней, в основе которых лежит генетически детерминированное поражение нервно-мышечного аппарата.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ.

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - это группа клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат первичные прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах. Эти заболевания объединены общим клиническим симптомокомплексом – нарастающей мышечной слабостью и атрофиями в преимущественно в проксимальных отделах конечностей, а также в плечелопаточном и тазобедренном поясах. К настоящему времени установлены варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, наследующиеся по сцепленному с полом типу, аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно.

Х - СЦЕПЛЕННЫЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА И БЕККЕРА.

Заболевание описано Г. Дюшенном в 1853 году. П. Беккером в 1955 г. выделена форма, клинически похожая на ПМД Дюшенна, начинавшаяся в более позднем возрасте и протекавшая доброкачественнее. Частота формы Дюшенна 1 на 3.000 – 3.500 мальчиков, формы Беккера – 1:18.000-20.000. В подавляющем большинстве случаев болеют мальчики. Случаи заболевания у девочек редки и возможны при кариотипе ХО, мозаицизме ХО/ХХ, ХО/ХХХ, ХО/ХХХ/ХХХ и при структурных аномалиях хромосом. Прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера являются аллельными вариантами и связаны с патологией гена, локализуемого на коротком плече Х-хромосомы в локусе Хр21. До 60% всех случаев заболевания связаны с делециями, в остальных случаях причинами заболевания являются дупликации или точечные мутации. Продуктом гена является белок дистрофин, синтезирующийся в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Дистрофин выполняет структурную функцию, а также различные модулирующие и сигнальные функции, связываясь с белками внеклеточного матрикса, плазматической мембраны, цитоскелета и других внутриклеточных структур. В скелетных мышцах и в миокарде дистрофин формирует с участием дистрогликанов, саркогликанов, синтропинов, саркоспана и актина комплекс, связывающий внеклеточный матрикс и цитоскелет. Дистрофин, являясь центральной частью

этого комплекса, стабилизирует мембрану во время мышечного сокращения. Предполагается, что отсутствие дистрофина повышает проницаемость мембраны для ионов Ca^{2+} во время повторных мышечных сокращений, что приводит к активации кальциевых протеаз и к нарушению функционирования клетки. В головном мозге дистрофин образует ряд структурных комплексов, которые участвуют в процессах нейрональной пластичности, синаптической стабильности и целостности, а также в интеграции сигнала на клеточном уровне. Кроме этого, дистрофин принимает участие в нормальном функционировании глии. Снижение интеллекта, наблюдаемое ~ у 10-20% больных с формой Дюшенна, связано с нарушением синтеза этой изоформы дистрофина.

У больных с формой Дюшенна при исследовании биоптатов мышечной ткани выявляется отсутствие дистрофина, а у лиц с формой Беккера - снижение уровня или менее активная форма белка.

Клинические проявления. Различия в клинических проявлениях между формой Дюшенна и Беккера связаны с характером нарушений в гене дистрофина. В 65-70% случаев у больных миодистрофией Дюшенна/Беккера диагностируются протяженные внутригенные делеции, причем эти делеции характерны для обеих форм заболевания. Различия в их характере заключаются в том, что при миодистрофии Дюшенна делеции сопровождаются сдвигом рамки считывания. В этих случаях дистрофин у больных вообще не образуется. При форме Беккера делеции не нарушают рамку считывания, и дистрофин, хотя и в измененном виде, синтезируется. Клинические проявления делеций зависят от их протяженности и локализации. Так делеции и даже точковые мутации, затрагивающие два очень важные в функциональном отношении домена - цистеин-богатый (третий) и С-концевой (четвертый), могут быть ассоциированы с тяжелой клиникой миодистрофии Дюшенна.

Форма Дюшенна. Признаки заболевания проявляются на 3-5 году жизни, реже - раньше. Обращает на себя внимание отставание детей в моторном развитии. Они с задержкой начинают садиться, вставать, ходить. Движения неловкие, при ходьбе дети неустойчивы, часто спотыкаются, падают. Появляются мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость. Типичным, «классическим» и наиболее ранним симптомом заболевания является псевдогипертрофия икроножных мышц («икры гнома»). При пальпации мышцы плотны, безболезненны. Развиваются симметричные атрофии мышц, которые вначале заболевания локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей и в мышцах тазового пояса и постепенно на протяжении нескольких лет распространяются в восходящем направлении на мышцы спины, плечевой пояс и проксимальные группы мышц верхних конечностей. Нередко атрофии мышц маскируются хорошо развитым подкожным жировым слоем. Появляются гиперлордоз, «крыловидные»

лопатки, «осиная» талия. Характерны изменение походки по типу «утиной», походка на цыпочках. Вставание из горизонтального положения, из положения на корточках или со стула происходит поэтапно, с активным использованием рук – «взбирание лесенкой» или «взбирание по самому себе» (симптомы Говерса). У многих больных в результате избирательного и неравномерного поражения различных групп мышц рано возникают мышечные контрактуры и сухожильные ретракции. Мышечный тонус снижен преимущественно в проксимальных группах мышц. Постепенно понижаются и исчезают сухожильные и периостальные рефлексy. Болезнь имеет злокачественное течение. К 7-12 годам ограничивается самостоятельное передвижение больных. К 12-16 годам наступает обездвиженность. В этот же период появляются дыхательные нарушения вследствие слабости дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы), что приводит к гиповентиляции и развитию застойных явлений в легких и повышению риска инфекционных осложнений.

Кроме поражения мышц у больных формой Дюшенна отмечается патология костно-суставной системы и внутренних органов (сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем), снижение интеллекта. Костно-суставные нарушения характеризуются сколиозом, гиперлордозом, деформациями грудной клетки, а так же деформацией стоп по типу «стопы Фридрейха». Сердечно-сосудистые расстройства проявляются нарушениями ритма, дисфункцией миокарда желудочков, изменением на ЭКГ. Кардиомиопатия может быть одной из причин неблагоприятного исхода заболевания. Эндокринные нарушения проявляются в виде синдрома Иценко-Кушинга, адипозогенитального синдрома. Снижение интеллекта разной степени выраженности отмечается у большинства больных и, как правило, не соотносится с тяжестью поражения скелетной мускулатуры и степенью заболевания. В коре лобных отделов больших полушарий и в мозжечке, в меньшей степени - в гипоталамусе при позитронной эмиссионной томографии отмечается нарушение утилизации глюкозы, а при ^{31}P МР спектроскопии - изменение соотношения неорганического фосфора, АТФ, фосфомоноэстеров и фосфокреатинина.

Форма Беккера. Первые признаки заболевания появляются позднее, чем при форме Дюшенна, чаще всего в возрасте 10-15 лет. Заболевание протекает значительно мягче по сравнению с аллельной формой. Мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость при физической нагрузке, псевдогипертрофии икроножных мышц не достигают степени выраженности, как при форме Дюшенна. Мышечный тонус снижен незначительно. Темп распространения атрофий невысок. Сухожильные рефлексy длительное время остаются сохраненными. В поздних стадиях болезни могут быть изменения походки по типу «утиной», компенсаторные приемы при вставании. Заболевание прогрессирует медленно на

протяжении многих лет. Больные длительное время сохраняют работоспособность. Сердечно-сосудистые расстройства умеренно выражены. Иногда наблюдаются блокада ножек пучка Гиса. Кардиомиопатия может отсутствовать. Эндокринные нарушения проявляются гинекомастией, снижением либидо, импотенцией, однако фертильность часто сохранена. Нарушения интеллекта нехарактерны.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клинических проявлений, данных биохимических исследований (в крови повышение в десятки раз активности КФК, ЛДГ, трансаминаз), электромиографии и молекулярно-генетического анализа. Уровень креатинфосфокиназы максимально повышен у больных до 5-летнего возраста (в десятки и даже сотни раз превышая верхнюю границу нормы). Затем концентрация фермента снижается приблизительно на 20% в год. На ЭНМГ выявляются признаки первичного мышечного поражения в виде снижения амплитуды и средней длительности потенциалов двигательных единиц, полифазности потенциалов, спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн. Для уточнения аллельной формы заболевания проводится биопсия мышц для определения дистрофина (при форме Дюшенна в скелетных мышцах дистрофин не выявляется; при форме Беккера дистрофин синтезируется, однако в большинстве случаев имеется снижение его уровня).

Дифференцировать форму Дюшенна следует от спинальной амиотрофии Верднига-Гоффманна, а форму Беккера – от прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, конечностно-поясных форм прогрессирующих мышечных дистрофий, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера, метаболических и эндокринных миопатических синдромов.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА.

Заболевание описано Дрейфусом в 1961 г. Наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу (Xq28), реже по аутосомно-доминантному типу с локализацией дефекта на 1 хромосоме (1q11- q23). Продуктом гена, расположенного на длинном плече X хромосомы, является белок эмерин, который относится к группе белков ядра клетки и предположительно стабилизирует ядерную мембрану при повторных актах сокращения – расслабления. Аутосомные формы миодистрофии Эмери-Дрейфуса обусловлены мутациями в гене LMNA(1q11- q23), кодирующим два белка ядерной ламины (A и C). Оба эти белка взаимодействуют с эмерином.

Клинические проявления. Первые признаки заболевания чаще проявляются в 5-7 лет. Особенностью данной формы является раннее развитие контрактур суставов и ретракций ахилловых сухожилий. Как правило, в 12-летнем возрасте контрактуры в коленных,

голеностопных и локтевых суставах уже значительно выражены. Как и при других формах прогрессирующих мышечных дистрофий характерны мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость при физической нагрузке. Атрофии возникают симметрично и вначале локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей - тазового пояса, бедер. Проксимальные группы мышц верхних конечностей вовлекаются значительно позднее. Заболевание медленно прогрессирует. У многих больных имеются кардиальные нарушения, выраженность которых является важным признаком при определении прогноза заболевания. Наиболее часто встречаются дилатационная кардиомиопатия, аритмии, блокады ножек пучка Гиса, кроме этого, возможны приступы пароксизмальной асистолии (приступы Морганьи-Эдамса-Стокса).

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании молекулярно-генетического исследования, а также особенностей клиники (ранние контрактуры локтевых суставов, ретракции ахилловых сухожилий, сердечно-сосудистые нарушения в виде аритмий, медленное, прогрессирующее течение).

Дифференцировать болезнь следует от прогрессирующих мышечных дистрофий Беккера, Дюшенна, Эрба-Рота, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера.

ЛИЦЕ-ЛОПАТОЧНО-ПЛЕЧЕВАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ (ЛАНДУЗИ-ДЕЖЕРИНА)

Заболевание описано Ландузи и Дежериним в 1884 г. Частота 3-4 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. До 20-30% случаев заболевания рассматриваются как новые мутации. В 95% случаев (1А тип) заболевание развивается вследствие делеции на длинном плече 4 хромосомы (4q35). Делеция локализуется в области, непосредственно прилегающей к теломере, где в норме находится от 11 до 150 повторяющихся фрагментов ДНК, длиной около 3,3 тысяч п.н. каждый (так называемых повторов D4Z4). При снижении числа повторов менее 11 возникает клиническая картина заболевания, выраженность которой зависит от степени делеции. В 5% случаев развитие заболевания связывают с геном, картированным в области 10q26 (1В тип), в котором также выявляются микроперестройки между повторяющимися последовательностями.

Клинические проявления. Первые признаки проявляются преимущественно после 20 лет. Заболевание в большинстве случаев характеризуется медленным прогрессированием. Первоначально атрофии наблюдаются в плечевом поясе, позже распространяются на лицо. Лицо становится гипомимичным, маскообразным. Типичны «полированный» лоб, лагофтальм, «поперечная» улыбка, толстые, иногда вывороченные губы («губы тапира»). Атрофии двуглавой и трехглавой мышц плеча, большой грудной, передней зубчатой,

трапецевидной мышц обуславливают возникновение симптомов свободных надплечий, «крыловидных» лопаток, появление широкого межлопаточного промежутка, уплощения грудной клетки, сколиоза. В ряде случаев атрофии распространяются на мышцы тазового пояса и ног. При вовлечении в процесс мышц нижних конечностей слабость наиболее заметна в перонеальной группе мышц - «свисающая стопа». Характерна асимметрия атрофии. Псевдогипертрофии отмечаются в икроножных и дельтовидных мышцах. Мышечный тонус в ранних стадиях болезни снижен в проксимальных группах мышц, затем - диффузно. Сухожильные рефлексы снижены преимущественно с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Контрактуры и ретракции сухожилий выражены умеренно. Кардиомиопатия редка. Аномалии сосудов сетчатки при ангиоретинографии рассматривают как одно из фенотипических проявлений болезни. Тяжелые глазные симптомы сопровождаются телеангиэктазией, отеком и отслойкой сетчатки. Может наблюдаться снижение слуха. Коагуляция телеангиэктазии предотвращает развитие слепоты. Болезнь медленно прогрессирует. Больные длительное время сохраняют работоспособность.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клиники (преимущественно лице-лопаточно-плечевая локализация миодистрофического процесса, патология сосудов сетчатки и слуха) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от других прогрессирующих мышечных дистрофий, миастении.

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Генетически гетерогенная группа заболеваний, объединенная общим клиническим симптомокомплексом – нарастающей слабостью и атрофией мышц преимущественно в проксимальных отделах конечностей. К настоящему времени установлены аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные варианты передачи. Преобладают состояния с аутосомно-рецессивным типом передачи (до 85-90 %). В этих случаях обычно нарушается выработка саркогликанов - белков, входящих в состав плазматической мембраны. Аутосомно-доминантно передаются мышечные дистрофии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза белков плазматической мембраны, белков саркомеры и белков в ядре клетки.

Форма прогрессирующей мышечной дистрофии, описанная **Эрбом** и **Ротом**, по современной классификации относится к ПА типу, и ген, ответственный за ее развитие, локализован на хромосоме 15 (15q15.1-21.1).

Клинические проявления. Первые признаки заболевания при аутосомно-рецессивном варианте проявляются преимущественно в 14-16 лет, реже - в 5-10-летнем возрасте. При

аутосомно-доминантной передаче – в 20–25 лет. Характерными симптомами являются мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость при физической нагрузке, изменение походки по типу «утиной» или «генеральской». В начале болезни атрофии локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей, в более поздних стадиях в процесс вовлекаются мышцы спины и живота, дистальных отделов конечностей. Иногда миодистрофический процесс одновременно поражает мышцы тазового и плечевого пояса. Вследствие атрофий возникают гиперлордоз, «крыловидные» лопатки, «осиная» талия, «пустые» надплечья. При вставании больные применяют вспомогательные приемы. Псевдогипертрофии мышц, контрактуры суставов, сухожильные ретракции, как правило, выражены умеренно. Характерно снижение коленных рефлексов и рефлексов с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Кардиомиопатии, как правило, не развиваются; интеллект сохранен. Мужчины и женщины страдают одинаково часто.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Вследствие генетической гетерогенности этой группы ПМД основным при постановке диагноза является проведение ДНК анализа, что позволяет установить форму заболевания и определить прогноз. Также при необходимости проводится электромиография и биопсия мышц. Дифференцировать эту группу заболеваний следует от прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера, миопатических синдромов.

СПИНАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Спинальные амиотрофии – одни из наиболее тяжело протекающих групп заболеваний детского и подросткового возраста. Проксимальные спинальные амиотрофии детского возраста наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют три фенотипически различных варианта, отличающихся возрастом клинической манифестации, течением и прогнозом:

- тип I, или острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана;
- тип II, или хроническая инфантильная спинальная амиотрофия (промежуточный тип);
- тип III, или ювенильная спинальная амиотрофия Кугельберга-Веландера.

Первая форма описана Дж. Верднигом в 1891 г. и Ж. Гоффманом в 1893 г. Частота ~ 7 на 100.000 новорожденных. Кугельберг и Веландер в 1956 году выделили более мягко протекающую форму. К настоящему времени установлено, что все формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу с локализацией дефекта на длинном плече 5 хромосомы (5q11.2-13.3). В 95-98% случаев обнаруживается делеция в 7 экзоне гена, кодирующего

синтез белка, поддерживающего жизнеспособность мотонейрона (motor neuron survival protein).

Патоморфология. Обнаруживаются недоразвитие клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков. Часто имеются аналогичные изменения в двигательных ядрах и корешках V, VI, VII, IX, X, XI и XII черепных нервов. В скелетных мышцах изменения характеризуются «пучковой атрофией», чередованием атрофированных и сохранных мышечных волокон.

Клинические проявления.

При острой злокачественной спинальной амиотрофии (болезнь Верднига-Гоффмана или спинальная амиотрофия I типа) симптомы появляются с первых дней жизни. Еще внутриутробно отмечается вялое шевеление, свидетельствующее о снижении двигательной активности плода. У больного ребенка обнаруживают генерализованную мышечную гипотонию (синдром «вялого ребенка»), гипотрофию мышц, снижение либо отсутствие сухожильных рефлексов. В положении на спине наблюдается «поза лягушки» с разведением и наружной ротацией бедер. Рано появляются бульбарные расстройства, проявляющиеся вялым сосанием, слабым криком, фибрилляциями на языке, снижением глоточного рефлекса. Развитие статических и локомоторных функций резко замедлено. У ограниченного числа детей с большим опозданием формируется способность держать голову и самостоятельно садиться, однако приобретенные навыки быстро утрачиваются. Заболевание сочетается с костно-суставными деформациями: сколиозом, воронкообразной или «куриной» грудной клеткой, контрактурами суставов. Могут быть врожденные пороки развития: гидроцефалия, крипторхизм, гемангиомы, дисплазия тазобедренных суставов, косолапость и др. Болезнь имеет быстро прогрессирующее течение. Летальный исход в большинстве случаев наступает до 2-летнего возраста. Одной из основных причин смерти является тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная слабостью мускулатуры грудной клетки и диафрагмы.

При хронической инфантильной спинальной амиотрофии (промежуточном II типе заболевания) первые симптомы возникают, как правило, в интервале 6-24 месяцев жизни. Чем раньше дебютируют симптомы, тем злокачественнее течение. Моторное развитие в течение первых месяцев удовлетворительное. Дети своевременно начинают держать голову, сидеть, иногда стоять. Заболевание развивается подостро, нередко после инфекции, пищевой интоксикации. Вялые парезы первоначально локализуются в ногах, особенно часто в бедрах, затем распространяются на мышцы туловища и руки. Диффузные мышечные атрофии сочетаются с фасцикуляциями, фибрилляциями на языке, тремором пальцев, сухожильными контрактурами. Мышечный тонус, сухожильные и надкостничные рефлексы снижаются. В поздних стадиях возникают генерализованная мышечная гипотония, бульбарные нарушения.

Заболевание протекает злокачественно, хотя и мягче по сравнению с врожденной формой. Летальный исход наступает к 14-15 годам жизни.

При позднем III типе или ювенильной спинальной амиотрофии (болезнь Кугельберга-Веландера) двигательная активность во внутриутробном периоде достаточна; при рождении ребенок здоров, первые признаки болезни чаще всего возникают между 2-м и 15-м годом жизни. К этому возрасту большинство детей уже самостоятельно ходят. Заболевание начинается незаметно с неловкости и неуверенности движений. Из-за нарастающей слабости дети часто спотыкаются, падают, изменяется походка. Вялые парезы первоначально локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей, в дальнейшем сравнительно медленно переходят на проксимальные группы мышц верхних конечностей, мышцы туловища; атрофии мышц обычно малозаметны вследствие хорошо развитого подкожного жирового слоя. Развиваются псевдогипертрофии икроножных мышц, что часто ведет к ошибочной диагностике прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Бульбарные нарушения нехарактерны. Типичны фасцикуляции, мелкий тремор пальцев, что позволяет клинически отличить эту форму от конечностно-поясных форм ПМД. Сухожильные и надкостничные рефлексы угасают уже на ранних стадиях болезни. Костно-суставные деформации развиваются параллельно основному заболеванию. Наиболее выражена деформация грудной клетки. Течение мягче, чем у первых двух форм. Нарушение способности самостоятельной ходьбы происходит через 10-12 лет после дебюта заболевания. Больные живут до 20-30 лет.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании данных молекулярно-генетического анализа, особенностей клиники (фасцикуляции и фибрилляции), результатах электромиографии (признаки поражения переднего рога) и морфологического исследования скелетных мышц. Дифференцировать I и II типы заболевания следует от заболеваний, входящих в группу синдромов с врожденной мышечной гипотонией (синдром «вялого ребенка») - амиотонии Оппенгейма, врожденной доброкачественной формы мышечной дистрофии, атонической формы детского церебрального паралича, наследственных болезней обмена веществ, хромосомных синдромов. Заболевание III типа следует отграничивать от прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, конечностно-поясных форм ПМД, бокового амиотрофического склероза с ранним началом.

НЕВРАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Невральные амиотрофии - гетерогенная группа заболеваний, объединенная клинической картиной полиневропатии. Невральные амиотрофии на основании электрофизиологических критериев (ЭНМГ) разделяются на две группы: демиелинизирующие (тип 1) и аксональные

(тип 2). Обе группы полиневропатий могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно и сцеплено с полом. К настоящему времени установлено более 20 молекулярно-генетических дефектов, приводящих к развитию заболеваний этой группы.

Для наследственной нейропатии Шарко-Мари-Тута (ШМТ) I типа, которая является наиболее распространенным клиническим вариантом этого заболевания (составляет около $\frac{1}{3}$ всех случаев заболевания), картированы и охарактеризованы мутации 4-х генов, участвующих в упаковке слоев миелина периферических нервов и регулирующих пролиферацию и дифференцировку швановских клеток. Данная форма передается по аутосомно-доминантному типу, патогенетически характеризуется демиелинизацией периферических нервов. Около 80% ШМТ I типа составляет подтип ШМТ IA, обусловленный дупликацией большого участка ДНК на длинном плече 17 хромосомы (ген периферического белка миелина 22 - PMP22). Скорость проведения по периферическим нервам при варианте ШМТ IA существенно снижена. Мутация MPZ, расположенная на 1 хромосоме (форма ШМТ IB), ведет к еще более значительному снижению скорости по периферическим нервам (<15 м/с). Типичным для этой формы является сочетание с тремором и атаксией. Есть свои характерные проявления и для других подтипов болезни. Мутация MPZ может также проявляться аксональной невропатией (ШМТ II типа).

Вторым типом болезни Шарко-Мари-Тута страдает около 20 % пациентов с данной нозологией. Аутосомно-доминантный тип наследования характерен для 15 из 16 описанных мутаций. Патогенетически данный тип характеризуется аксонопатией без демиелинизации периферических нервов. Течение более доброкачественное, чем при ШМТ I типа. Болезнь ШМТ III типа известна как болезнь Дежерина-Сотта (редкая форма). Типы наследования аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. В основе лежит демиелинизация периферических нервов. Характерным является ранний дебют, более тяжелое течение, чем при I и II типах, клиническая картина полиневропатии может сопровождаться вовлечением черепных нервов с развитием анизокории, нистагма, умеренного снижения слуха. В ряде случаев за счет разрастания соединительной ткани выявляется гипертрофия периферических нервов. Есть свои клинические особенности и у других типов (всего 9): ШМТ VI типа – спинальная форма, ШМТ V типа - пирамидная форма - полиневропатия с симптомами поражения корково-спинальных путей, ШМТ VII типа – зрительная (сопровождается атрофией зрительного нерва).

Клинические проявления. Для всех типов заболевания характерен полиневропатический синдром, включающий двигательные, чувствительные и вегетативно-трофические нарушения. При аутосомно-рецессивном типе передачи первые признаки заболевания чаще проявляются в дошкольном возрасте; при аутосомно-доминантном – в 20-

30 лет или позднее. В начале болезни отмечаются мышечная слабость, патологическая утомляемость и чувствительные расстройства - боли, парестезии, ощущения ползания мурашек в дистальных отделах нижних конечностей. Больные быстро устают при длительном стоянии на одном месте и нередко для уменьшения утомления в мышцах прибегают к ходьбе на месте («симптом топтания»). Частым симптомом болезни является нарушение тыльного сгибания стоп – «свисающие» стопы. Атрофии первоначально развиваются в мышцах голени и стоп и, как правило, симметричны. Поражаются преимущественно перонеальная группа мышц и передняя большеберцовая мышца, вследствие чего ноги приобретают форму «перевернутых бутылок» или «ног аиста». Стопы деформируются, становятся «выеденными», с высоким сводом. Парез стоп изменяет походку больных. Они ходят, высоко поднимая ноги; ходьба на пятках невозможна. Спустя несколько лет после развития изменений в ногах присоединяются атрофии в дистальных отделах рук - мышцах тенара, гипотенара, а также в мелких мышцах кистей. Атрофии - симметричны; при выраженных атрофиях кисти приобретают форму «когтистых», «обезьяньих». Сухожильные рефлексы изменяются неравномерно: ахилловы рефлексы снижаются в ранних стадиях болезни, а коленный рефлекс, рефлексы с двух- и трехглавой мышц плеча длительное время остаются сохранными. Чувствительные расстройства включают нарушения поверхностной чувствительности по периферическому типу («тип перчаток и носков»). Позднее могут присоединяться нарушения глубокой чувствительности, что приводит к развитию сенситивной атаксии. Часто имеются вегетативно-трофические нарушения - гипергидроз и гиперемия кистей и стоп. Интеллект обычно сохранен. В поздних стадиях заболевания могут развиваться контрактуры в суставах и ретракции сухожилий. Кроме поражения периферической нервной системы при некоторых формах заболевания возможно вовлечение в патологический процесс головного и спинного мозга, нарушение слуха, зрения, наличие экстраневральных симптомов (патология со стороны сердца, костные деформации). Темп прогрессирования болезни зависит от характера наследования и более быстрый при аутосомно-рецессивном варианте наследования.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Характер процесса устанавливается на основании результатов электронейромиографии с последующим проведением ДНК анализа для уточнения формы заболевания. Дифференцировать следует от дистальной миопатии, наследственной дистальной спинальной амиотрофии, миотонической дистрофии, периферических нейропатий, интоксикационных, инфекционных и других заболеваний, сопровождающихся полиневропатиями.

Лечение прогрессирующих мышечных дистрофий включает сочетание медикаментозной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры и ортопедической

коррекции. Симптоматическое лечение направлено на как можно более длительное поддержание имеющейся мышечной силы, снижение темпа развития атрофии и предотвращение формирования контрактур. Основная задача состоит в том, чтобы на максимально возможный срок продлить период активности. Медикаментозная терапия направлена на компенсацию энергетического дефицита мышечной ткани и улучшение тканевого метаболизма. Назначают препараты, улучшающие тканевой обмен (АТФ, калия оротат, рибоксин, коэнзим Q и др.), метаболические препараты (актовегин, церебролизин, кортексин и др.), аминокислотные комплексы. Возможно использование короткими курсами анаболических гормонов (ретаболил, анаболил). Больные должны наблюдаться кардиологом. На поздних стадиях заболевания при выраженных кардиомиопатиях может обсуждаться вопрос о трансплантации сердца, а в случае развития полной атриовентрикулярной блокады – имплантация искусственного водителя ритма сердца. В последние годы проводятся экспериментальные исследования по генной и клеточной терапии с включением векторов, способных встраивать гены дистрофина в мышечные клетки пациента.

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ МИОПЛЕГИИ

Наследственные пароксизмальные миоплегии - группа заболеваний, объединенная общим клиническим синдромом, который проявляется внезапными и быстро нарастающими приступами мышечной слабости. Пароксизмальные миоплегии относятся к группе болезней, связанных с дисфункцией каналов клеточных мембран, регулирующих проникновение в клетку электролитов. Эта особенность патогенеза сближает данную группу заболеваний с миотонией Томпсона, относящейся также к группе каналопатий. При пароксизмальных миоплегиях нарушается проникновение хлора, натрия и кальция в клетку, что приводит к деполяризации мембраны с последующим снижением возбудимости сарколеммы и развитием пареза. Выделяют гипо-, нормо- и гиперкалиемические формы пароксизмальных миоплегий. Все формы пароксизмальных миоплегий медленно прогрессируют. Прогноз при своевременно поставленном диагнозе, проведении экстренных мероприятий и дифференцированной медикаментозной терапии благоприятный.

Гипокалиемическая форма пароксизмальной миоплегии (болезнь Вестфала). Заболевание описано Вестфалем в 1895 г. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетический дефект связан с точечными мутациями в гене, расположенном на 1ой хромосоме (1q31-32) и регулирующим функционирование $\square 1$ -субъединицы канала для вхождение ионов Ca^{2+} в клетку (дигидропиридиновый рецептор). В ряде случаев молекулярно-генетический дефект обнаруживается на 11 (11q13-14) или 17 (17q23) хромосомах и связан с дисфункцией ионных каналов, отвечающих за проникновение

натрия и калия в клетку. Дисфункция канала приводит к нарушению проницаемости мембраны и избирательному вхождению ионов K^+ из внеклеточного пространства внутрь клетки.

Клинические проявления. Первые симптомы чаще появляются в возрасте 6-15 лет. Пароксизмы характеризуются внезапным развитием мышечной слабости, обездвиженности чаще в ночные или утренние часы. Отмечается также снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, вегетативные расстройства - лабильность пульса, артериального давления, гипергидроз. Приступы бывают парциальными, охватывающими небольшую группу мышц, и генерализованными. Во время приступа возникают нарушения сердечно-сосудистой деятельности: систолический шум, изменения на ЭКГ в виде уплощения зубцов Т, депрессии сегмента ST. Сознание всегда сохранено. Продолжительность приступа - несколько часов. Содержание калия в крови во время приступа менее 2 ммоль/л (норма 3-5 ммоль/л). Частота приступов переменна. Они провоцируются избыточным употреблением пищи, богатой углеводами, охлаждением, физическими нагрузками.

Лечение. Для купирования приступа назначают 10 % раствор хлорида калия внутрь (по 1 столовой ложке каждые 30 минут) или 0,5 % раствор в изотоническом растворе хлорида натрия внутривенно (2-2,5 г на 500 мл раствора в течение часа) до окончания приступа. Целесообразно применять также панангин внутривенно капельно. Для профилактики назначают диакарб (ацетазоламид) по 0,125 мг через день, диету, богатую калием (чернослив, курага, картофель, изюм) и бедную углеводами и поваренной солью.

Гиперкалиемическая форма пароксизмальной миоплегии (болезнь Гамсторп). Заболевание описано И. Гамсторп в 1956 г. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетический дефект локализуется на длинном плече 17 хромосомы (17q23) и связан с дисфункцией α -цепи белка, отвечающего за проникновение ионов Na^+ в клетку. При этом отмечается стойкая гиперполяризация сарколеммы.

Клинические проявления. Болезнь проявляется в раннем детском возрасте, чаще до 5 лет. Характерны внезапное развитие мышечной слабости, снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, вегетативные расстройства. В отличие от гипокалиемического гиперкалиемический паралич развивается обычно днем, сопровождается выраженными парестезиями, сочетается со слабостью мышц лица, артикуляционного аппарата, имеет меньшую продолжительность (30-40 мин). Во время приступа содержание калия в крови повышается до 6-7 ммоль/л. Частота приступов переменна: от ежедневных до нескольких раз в месяц. В межприступные периоды неврологическая симптоматика отсутствует. Провоцирующими факторами являются голодание, физические нагрузки, вызывающие

утомление. Кроме мышечной слабости отмечаются симптомы повышенной мышечной возбудимости с миотоническими феноменами.

Лечение. Во время приступа вводят 40 мл 40 % раствора глюкозы внутривенно вместе с инсулином подкожно; 20 мл 10 % раствора хлорида кальция внутривенно. Диета с повышенным содержанием углеводов, поваренной соли, ограниченным количеством калия.

Нормокалиемическая форма пароксизмальной миоплегии.

Заболевание описано в 1961 г. Постканзером и Керром. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью. Нормокалиемический вариант периодического паралича является самой редкой его формой.

Клинические проявления. Первые приступы развиваются в возрасте до 10 лет. Тяжесть пароксизмов варьирует от степени тетраплегии, когда больные не могут самостоятельно повернуться в постели до умеренной мышечной слабости. Часто при этом имеется слабость в лицевой и жевательной мускулатуре. Длительность приступов обычно значительно дольше, чем при других формах, и составляет от нескольких дней до 2-3 нед. Мышечная слабость медленно нарастает и еще более медленно уменьшается. Частота выраженных приступов, как правило, не превышает 1 в 2 месяца. Имеются указания о снижении чувствительности по периферическому типу в период пароксизма. Резко снижаются сухожильные рефлексы и мышечный тонус. У некоторых больных отмечается гипертрофия отдельных мышц, атлетическое телосложение. Изменений в содержании калия, фосфора, сахара как вне, так и в момент приступа, не отмечается.

Провоцирующими факторами являются длительное пребывание в одной позе, длительный сон и переохлаждение. Прием хлорида калия может усилить имеющуюся мышечную слабость, употребление больших количеств поваренной соли уменьшает частоту и тяжесть приступов.

Лечение. Больным с нормокалиемическим периодическим параличом рекомендуется дополнительный прием 8-10 г поваренной соли ежедневно. Некоторое улучшение наблюдается при приеме диакарба в дозе 0,25 г 2 раза в день.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз строится на основании клинической картины, данных лабораторного биохимического исследования (снижение биоэлектрической активности мышц) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от миоплегий, развивающихся в результате первичных эндокринных заболеваний - тиреотоксикоза, болезни Кона (первичный гиперальдостеронизм), болезни Аддисона и др.

Миотонии - гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, объединенная общим характерным клиническим комплексом нарушений мышечного тонуса, проявляющимся затруднением расслабления мышц после активного сокращения. Причины развития миотоний разные: врожденная миотония относится в группе однонуклеотидных мутаций, в то время как в основе дистрофической миотонии лежит экспансия тринуклеотидных повторов.

Врожденная миотония (болезнь Лейдена - Томсена - Беккера). Заболевание впервые описано Лейденом в 1874 г. Томсен в 1876 г. обратил внимание на наследственную природу болезни на примере своей семьи (дети и многие родственники - 20 членов его семьи в 4 поколениях страдали миотонией). Беккер в 1966 году описал аутосомно-рецессивный вариант заболевания. Частота 0,3 - 0,7 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному (вариант Томсена), реже аутосомно-рецессивному (вариант Беккера) типам с локализацией генетического дефекта на длинном плече 7 хромосомы (7q35). Молекулярно-генетический дефект удается картировать примерно в 30% случаев, и к настоящему времени установлено более 40 мутаций, распределяющихся приблизительно равномерно по всему гену. Мутации приводят к изменению проницаемости ионных каналов, отвечающих за проникновение хлора в миоцит. Вследствие этого происходит накопление K^+ внутри клетки, что приводит к нарушению скорости де- и реполяризации мембраны миоцита и повышению возбудимости сарколеммы, что клинически проявляется повышением мышечного тонуса.

Клинические проявления. При форме Томсона первые симптомы заболевания проявляются преимущественно в возрасте 8-15 лет. Ведущими признаками являются миотонические спазмы - затруднения расслабления мышц после активного напряжения. Миотонические спазмы локализуются в различных группах мышц, чаще в мышцах кисти, ног, жевательных мышцах и круговых мышцах глаза. Сильное сжатие пальцев кисти, длительное статическое напряжение ног, смыкание челюстей, зажмуривание глаз вызывают тонические спазмы. Фаза расслабления мышц задерживается на продолжительное время, и больные не в состоянии быстро разжать кисти, изменить положение ног, открыть рот, глаза. Повторные движения уменьшают миотонические спазмы (симптом «вработывания»). У таких больных нередко отмечается резко выраженный миотонический спазм, охватывающий всю мускулатуру при попытке удержать равновесие при внезапном толчке. Больные падают как «подкошенные», оставаясь скованными и неподвижными в течение некоторого времени. Повышение механической возбудимости мышц определяется с помощью специальных приемов: при ударе неврологическим молоточком по возвышению 1-го пальца происходит приведение его к кисти (от нескольких секунд до минуты) - «симптом большого пальца», при

ударе перкуссионным молоточком по языку на нем появляется ямка, перетяжка - «симптом языка». Внешний вид больных своеобразен: вследствие диффузных гипертрофий различных мышц они напоминают профессиональных атлетов. При пальпации мышцы плотные, твердые, однако объективно мышечная сила снижена. Сухожильные рефлексы нормальны, в тяжелых случаях - снижены. Болезнь медленно прогрессирует. Трудоспособность сохраняется в течение длительного времени. При форме Беккера дебют заболевания у девочек в возрасте 4-12 лет, у мальчиков в 17-19 лет. Первые признаки заболевания возникают в мышцах ног, через несколько лет - в мышцах рук. На поздних стадиях вовлекается лицевая мускулатура. Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при миотонии Томсена, однако, более выражены и у части больных сопровождаются миалгией и слабостью проксимальных групп мышц. Мышечные гипертрофии встречаются редко.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз строится на основании особенностей клинической картины (атлетический тип телосложения, диффузные гипертрофии мышц, миотонический синдром, эпизоды транзиторной слабости, дебют в раннем возрасте, благоприятный прогноз), данных глобальной электромиографии (миотоническая реакция) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от других форм миотонии, иногда - от псевдогипертрофических форм прогрессирующих мышечных дистрофий.

Лечение. При редких приступах лечение ограничивается лечебной гимнастикой и физиотерапией. У больных с частыми приступами назначают дифенин (по 0,1-0,2 г 3 раза в день курсами по 2-3 недели), диакарб (по 0,125 г 2 раза в день в течение 2-3 недель), препараты кальция (внутривенно 10 % раствор хлорида кальция по 10 мл или глюконат кальция внутримышечно), новокаиномид (по 200 мг 2 раза в день).

Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана. Заболевание описано Г.И. Россолимо в 1901 г., Штейнертом и Куршманом в 1912 г. Частота 2,5-5,0 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному типу и относится к группе болезней динамических мутаций, характеризующихся увеличением числа (экспансией) тринуклеотидных повторов. Кроме дистрофической миотонии в группу заболеваний, развивающихся вследствие увеличения числа тринуклеотидных повторов, входят синдром нестабильной X-хромосомы, бульбо-спинальная атрофия Кеннеди, хорей Гентингтона, атаксия Фридрейха и спино-мозжечковые атаксии, включая атаксию Пьера-Мари. Для всей этой группы заболеваний, и для миотонии в частности, характерно увеличение числа повторов в последующих поколениях, что приводит к более раннему началу и тяжелому течению заболевания (феномен антиципации).

Развитие дистрофической миотонии обусловлено мутацией на длинном плече 19 хромосомы (19q13.2-13.3 - DMPK ген). При мутации отмечается экспансия тринуклеотидных повторов (цитозин-тимин-гуанин - CTG) в нетранслируемой области гена, отвечающего за выработку протеин-киназы, которая, как предполагается, участвует в фосфорилировании миотонина. В норме количество CTG повторов составляет от 5 до 37. Наличие 38-49 повторов рассматривается как предмутация; это состояние крайне нестабильно и сопровождается высоким риском развития болезни в последующем поколении, особенно если патологический ген получен от матери (феномен геномного инпринтинга). Количество повторов свыше 50 приводит к развитию болезни.

Патоморфология. Методом световой микроскопии обнаруживают сочетание атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, разрастание соединительной ткани, замещение мышечной ткани жировой и соединительной. При электронной микроскопии определяются изменение размеров митохондрий, деструкции миофибриллярного аппарата, саркоплазматической сети.

Клинические проявления. Характерно сочетание миотонических, миопатических, нейроэндокринных и сердечно-сосудистых нарушений. Первые признаки заболевания проявляются в 10-20 лет. Миотонический симптомокомплекс, как и при врожденной миотонии Томсена, проявляется миотоническими спазмами, повышенной механической возбудимостью. Миотонические спазмы возникают преимущественно в сгибателях пальцев кистей и жевательной мускулатуре. Степень выраженности миотонического феномена в поздних стадиях болезни ослабевает в связи с нарастанием проявлений миопатического синдрома. Миопатический синдром характеризуется патологической мышечной утомляемостью, слабостью, мышечными атрофиями, которые локализуются преимущественно в мышцах лица, шеи, дистальных отделов конечностей. Развиваются атрофии с преимущественным вовлечением мышц лица и конечностей. Обращают на себя внимание гипо- и атрофии височных и жевательных мышц, частичное опущение век, атрофии в дистальных отделах конечностей. Типичны «выеденные» стопы, «обезьяньи» кисти. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы рано угасают. Нейроэндокринные расстройства многообразны. Наиболее выражены изменения в гонадах. У мужчин часто наблюдаются крипторхизм, снижение либидо, импотенция, у женщин - нарушения менструального цикла. У многих больных отмечаются раннее облысение, истончение и сухость кожи, необычная ее пигментация, раннее облысение у мужчин (в возрасте 20 - 28 лет), выпадение зубов, ранняя катаракта. У 30% больных наблюдается интеллектуальная недостаточность. Сердечно-сосудистые расстройства представлены полной или частичной блокадой ножек пучка Гиса, низким вольтажом на ЭКГ, аритмиями.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клиники (сочетание миотонических, миопатических, нейроэндокринных, сердечно-сосудистых нарушений), результатов электромиографии (миотоническая реакция), биохимического исследования крови (инсулинорезистентность) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от врожденной миотонии Томсена, других миотонических форм, прогрессирующих мышечных дистрофий - дистальной миопатии, невральной амиотрофии.

Лечение. Как и при врожденной миотонии, положительный эффект дают дифенин, диакарб. Показано применение анаболических стероидов (ретаболил, неробол, метиландростендиол). В диете следует уменьшить содержание калия.

