

Летняя школа по миологии в Париже

(июнь 2011 г.)

Благодаря усилиям Общества, молодые российские специалисты получили возможность участвовать в ежегодной Летней школе по миологии, проходившей в Париже. Данный образовательный курс был учрежден в 1997 г. Институтом миологии — некоммерческой организацией, созданной группой активистов врачей и пациентов и являющейся подразделением французской Ассоциации против миопатий (Association Française contre les Myopathies — AFM).

Основными задачами Летней школы по миологии в течение последних 14 лет являются развитие международного сотрудничества в области миологии, в том числе создание баз данных пациентов, организация экспертных групп, составление рекомендаций по диагностике и ведению таких больных, а также обучение иностранных коллег с предоставлением в будущем возможности написания научной работы или прохождения практики на базе Института.

В 2011 г. Школа проводилась усилиями 34 высококвалифицированных специалистов из университетов Франции, Германии, Испании, Италии, а их слушателями (и порой оппонентами) были студенты из 33 стран. В течение 9 дней на английском языке проводились лекции и клинические семинары по вопросам генетики, неврологии, нейрофизиологии, патологической анатомии, новым диагностическим и лечебным подходам, а также психологии. Студенты имели возможность слушать и вести научные беседы с такими корифеями в области миологии, как М. Фардо, Ж.-М. Лежэ, А. Уртизбереа, Н. Ромеро, С. Вебер-Карстенс, С. Шпуплер, Ж. Бон, Т. Войт, Оливэ, Б. Эймар-Антай, С. Викар, Дж. Мэола, А. Ломб и другими не менее выдающимися специалистами. Второй год подряд школа проходила в сотрудничестве с берлинскими коллегами из госпиталя Шаритэ в рамках совместного проекта MyoGrad.

Лекции чередовались с клиническими разборами в следующей форме: предоставлялся краткий анамнез и некоторые данные обследования, например биоптат мышцы, электронейромиография (ЭНМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. Студенты разбивались на группы, и после непродолжительного совещания один из участников команды сообщал о своей версии, кратко ее аргументируя. Были случаи, когда студентам удавалось убедить профессоров в недостаточной обоснованности поставленной задачи.

Основной тематикой школы была первично-мышечная патология (в том числе кардиомиология), отдельные лекции освещали проблемы дизиммунных нейропатий, миопатий и полинейропатий критических состояний, аксональных нейропатий, патологию нервно-мышечной передачи, болезней двигательного

нейрона. Большое внимание уделялось патоморфологическим и генетическим аспектам, роли близкородственных браков и генетических изолятов. Лекторы неоднократно подчеркивали необходимость с осторожностью интерпретировать данные ДНК-анализа в связи с генетическим «перекрестом» (так называемый genetic overlapping, который может, в частности, обуславливать сосуществование 2 и более типов поясно-конечностной мышечной дистрофии (LGMD) в генетических изолятах), а также результаты иммунологических исследований (например, при 30 % дефиците кальпаина western-blot-анализ не обнаруживает патологии).

Мишель Фардо, человек-легенда в области современной миологии, поведал захватывающую историю изучения мышечных заболеваний, одним из основоположников которой был выдающийся французский ученый Дюшен де Булонь.

Профессор Андони Уртизбереа остановился на трудностях клинической и генетической диагностики поясно-конечностных мышечных дистрофий. Впервые описанная в 1884 г. У. Эрбом и значительно расширенная к настоящему времени, эта форма мышечных дистрофий до сих пор не имеет специфических черт, и ее классификация постоянно модифицируется; на сегодня насчитывается уже 14 основных групп, в свою очередь подразделяемых на подтипы в зависимости от области распространения и хромосомной аномалии.

В лекции по фациоскапулогумеральным дистрофиям (FSHD, Ландузи-Дежерина) А. Уртизбереа наряду с типичным фенотипом описал также внемышечные проявления болезни: сосудистое поражение сетчатки (часто асимптомное), потерю слуха у 2/3 пациентов (при этом жалобы предъявляют менее 1%), ортопедические нарушения (rectus excavatum, умеренные контрактуры, тяжелый кифосколиоз). Отмечено, что хотя дыхательная недостаточность, псевдогипертрофия икроножных мышц и задержка умственного развития не характерны для этой патологии, их наличие не исключает данной формы мышечной дистрофии. Отдельно были рассмотрены молекулярно-генетические аспекты: сегодня у 95–98 % больных выявляется сцепленность с хромосо-

мой 4q, однако ответственный ген еще не найден. Вместе с тем известно, что размер дефектного фрагмента (повторяемый участок ДНК D4Z4) определяет выраженность патологии (корреляция генотип — фенотип). В последние годы в литературе появились указания на возможный ген-кандидат, обнаруженный в повторяющихся фрагментах D4Z4 — DUX4, кодирующий активатор транскрипции PITX1, крайне токсичный в определенном состоянии хромосомы 4 (работы V. Kowal'ow и соавт., M. Dixit и соавт. и особенно последние публикации команды ученых из Лейденского университетского медицинского центра под руководством R.J.L.F. Lemmers). Вопрос генетического консультирования при FSHD остается спорным, его проведение под силу только опытным высококвалифицированным клиническим генетикам, поскольку при молекулярно-генетическом обследовании возможно выявление участка делеции, но не самого гена, а пренатальная диагностика часто недоступна.

Жизель Бон, молекулярный генетик из госпиталя Питье Сальпетриер (Франция), сделала обзор по основным вопросам генетической диагностики нервно-мышечной патологии, а также юридическим вопросам, связанным с забором и транспортировкой биоматериала.

В лекции по болезни Шарко—Мари—Тута (Charcot—Marie—Tooth) среди прочих была отмечена X-сцепленная форма — CMT 1F/ CMT2E, ген которой первоначально был выявлен в большой русской семье (Mersiyanova et al., Am J Hum Genet, 2000). Данный тип характеризуется вариабельным дебютом (начиная с детского возраста, заканчивая 5-м десятилетием жизни) и медленно прогрессирующим течением. Патогенез связан с геном, кодирующим белок NF-L, соответствующий легким цепям нейрофиламента.

При обсуждении нейрональных болезней, таких как спинальные мышечные атрофии (проф. Дж. Мелки, Госпиталь Бисетр, Париж) и боковой амиотрофический склероз (Ф. Салаша, Центр бокового амиотрофического склероза, Париж), в основном рассматривались современные теории развития этих состояний. Докладчики обратили внимание на наличие схожего дефекта при обоих типах патологии — нарушения метаболизма РНК вследствие соответствующих генных аномалий. Избирательная уязвимость мотонейронов при этом может быть объяснена дисрегуляцией транскриптов, экспрессируемых или токсичных исключительно в них, а также нарушением сплайсинга.

Дж. Мелки рассказала о достижениях в изучении белка SMN — продукта соответствующего гена, обнаруживаемого в разных участках мотонейронов (ядре, цитоплазме и аксональных агрегатах). В зависимости от формы спинальной мышечной атрофии (СМА) наблюдается разная степень его дефицита. Сегодня ведутся интенсивные поиски лекарственной терапии

при СМА-II, направленной на модуляцию промоторов и сплайсинга и стабилизацию самого белка.

В своем докладе Ф. Салаша представил большое число новых патогенетических моделей бокового амиотрофического склероза. В заключение лектор отметил, что современные данные о генетической разнородности, а также вариабельности клинической картины в еще большей степени позволяют сегодня утверждать о том, что боковой амиотрофический склероз является гетерогенным синдромом.

Информативные обзоры были представлены на темы сателлитных клеток (Г. Батлер-Брауни, Институт миологии, Париж) — взрослых стволовых клеток, которые являются объектом изучения с целью их лечебного применения при мышечных дистрофиях (Дюшенна, окуло-фарингеальной, врожденных мышечных дистрофиях); клеточной терапии в миологии (Жан-Тома Вилькян, CNRS-INSERM-UPMC-AIM, Париж); клинических исследований нервно-мышечных болезней (Т. Войт, CNRS-INSERM-UPMC-IM, Париж); генной терапии (Ив Фром, CNRS-INSERM-UPMC-IM, Париж); миостатина и ростовых факторов (А. Эльже, Госпиталь Некер, Париж). Стоит отметить, что Ив Фром начал свой доклад словами: «Никогда не забывайте, что если вы предполагаете какой-либо генетический препарат лечебным, иммунная система так не думает!».

Выступление проф. Норма Ромеро из Института Р. Пуанкарэ (Париж) было посвящено всем основным формам врожденных мышечных дистрофий, с акцентом на исключительную вариабельность клинических форм при данной патологии.

Классические и новые представления о дизиммунных нейропатиях представил проф. Ж.-М. Лежэ (Госпиталь Сальпетриер, Париж). В частности, упоминая о лечении СГБ и продолжающемся споре о целесообразности применения стероидов, он выразил солидарность с мнением роттердамских ученых (van Koningsveld et al., Lancet, 2004 Jan 17) и при этом привел рекомендации Американской академии неврологии, в которых стероиды при СГБ не рекомендованы. Ж.-М. Лежэ продемонстрировал диагностические критерии типичных и атипичных хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий (ХВДП), разработанные рабочей группой Европейской федерации неврологических сообществ в 2010 г., дал краткий обзор по сравнительному исследованию стероидной терапии, в ходе которого пероральный прием высоких доз дексаметазона (40 мг/сут в течение 4 дней с последующим 24-дневным плацебо-периодом — общее число циклов равнялось 6) был сравним со стандартным пероральным приемом преднизолона (60 мг/сут с постепенной отменой в течение 32 нед) (Lancet Neurol 2010; 9), а также представил результаты исследования эффективности внутривенного

иммуноглобулина, внутримышечного интерферона β -1a и метотрексата при ХВДП.

Актуальность изучения и оптимизации лечебных мероприятий (в том числе ранней мобилизации больных) при миопатии и полинейропатии критических состояний была освещена проф. Стефаном Вебер-Карстенсом (Госпиталь Шаритэ, Берлин). В частности он рассказал о генетическом корреляте атрофии мышечных волокон 2-го типа (экспрессия генов MuRF1 и атрогин-1), невозбудимости мышечной мембраны в раннем критическом состоянии, ухудшении нервно-мышечной передачи и состояния центральной нервной системы на фоне медикаментозной седации, соотношение системного обмена инсулина и метаболизма мышц, пилотных данных о положительном эффекте курса электрической миостимуляции, на основании результатов биопсии и ЭНМГ.

Руководитель неврологического отделения в Университете Милана Джованни Меола в лекции о миотонических дистрофиях высказал одну из последних гипотез в отношении генеза данного заболевания, а именно — его центральном происхождении.

Освещались проблемы центронуклеарных и миозинозных миопатий (А. Буж Бейо, Генетон, Париж; А. Олдфорс, Госпиталь Шаритэ, Берлин); миофибриллярных миопатий (М. Оливэ, Госпиталь Любригат, Барселона); мышечных гликогенозов (П. Лафорэ, Париж); митохондриальных миопатий (А. Ломб, Институт Кошан, Париж); заболеваний, ассоциированных с FHL-1 (Ж. Бон, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); мышечных ионных каналов (С. Викар, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); миастении гравис (С. Бери-Акним, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); врожденных миастенических синдромов (Б. Эймар, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж; полный текст см. в №1 журнала «Нервно-мышечные болезни» за 2011 г.); СМА с дистресс-синдромом тип 1 — SMARD1 (М. Шулке, Госпиталь Шаритэ, Берлин); приобретенных воспалительных миопатий (О. Бенвенист, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); RYR1-ассоциированные болезни (Дж. Лунарни, Университетский госпиталь, Гренобль).

Для всех докладов была характерна практическая направленность использования полученных научных данных — с целью более тонкой дифференциации нервно-мышечной патологии, внедрения пренатальной диагностики, лечения на ранних и продвинутых стадиях болезни. Также подчеркивалась необходимость международного сотрудничества и работы команды специалистов для оптимизации помощи больным и научного объяснения патогенеза данных заболеваний.

После окончания школы проводился двухдневный семинар для небольшой группы студентов по неинвазивным методам исследования при нервно-мышечных заболеваниях, организованный директором лаборатории RMN-AIM-CEA (Институт миологии, Париж)



Преподаватели и студенты 14-й Летней школы по миологии, июнь 2011 г.

Пьером Карлье. Первая часть была посвящена рассмотрению новых диагностических методов для оценки двигательной функции, инженер Ж.-И. Егрель (Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж) рассказал о новейших аппаратах, используемых в данной области (Locometrix-2, ELIT, VICON systems). Во второй части Пьер Карлье детально рассказал о методике МРТ мышц с математических и физических позиций; о недостаточной показательности УЗИ для уточнения мышечной патологии в связи со сложностью дифференцирования отдельных мышц, малой глубиной проникновения сигнала, невозможностью проведения УЗИ мышц всего тела; о преимуществах применения МРТ перед КТ, в частности отсутствии рентгеновского облучения, способности выявления фиброза, независимости МР-исследования от наличия отека или воспаления в ткани, его способности дифференцировать ткани, а также такие дополнительные свойства МРТ, как функциональное МР-исследование и возможность определения метаболизма мышц. Пьер Карлье обозначил основные задачи и трудности в широком применении МРТ мышц. Так, он рассчитывает на использование МРТ с целью дополнительного (особенно в тех случаях, когда эмпирически известно, что поражается определенная группа мышц, например асимметричная заинтересованность мышц бедра при фациоскапулогумеральной дистрофии) диагностического метода при мышечной патологии в рамках установления ее конкретного вида и стадии (по характеру изменений в мышцах — трофическому статусу и дегенеративным изменениям (градация 1–4), а в будущем — для мониторинга эффективности генной терапии (функциональная МРТ). Главными ограничениями для широкого использования МРТ, помимо ее стоимости, является отсутствие методики по выделению конкретной мышцы (в частности, из-за незнания причины селективного вовлечения мышц), и физико-математических сложностях при ее разработке. Пьер Карлье отметил также другие особенности, затрудняющие применение МРТ мышц: так, область предплечья является самой сложной для исследования из-за труднодоступности и наличия контрактур (в связи

с этим итальянская компания разрабатывает специализированные аппараты для отдельных конечностей); другие сложности связаны с несовершенством программного обеспечения, недостаточным дифференцированием воспалительного процесса, гетерогенностью мышечного сигнала. Над всеми этими проблемами работает команда Пьера Карлье.

В один из вечеров состоялась уникальная встреча докторов, пациентов и их родственников в Парке Флораль в Винсен — Семейный день AFM, посвященный практическим вопросам миологии (реабилитации, психологической поддержке, социализации больных).

Большое впечатление на всех произвел документальный фильм о супружеской паре, в которой жена страдает СМА (тип IV), принимающей решение о зачатии ребенка. В фильме показан весь период беременности, а также роды, обозначены «про» и «контра»-аргументы такого решения. Фильм вызвал неоднозначную реакцию зала, однако большинство зрителей (состоящих преимущественно из пациентов с нервно-мышечной патологией) выразили своё искреннее участие и сочувствие супружеской паре. Все герои этого документального кино, в том числе и самый маленький, присутствовали на сцене.

Была организована выставка практических изобретений для облегчения быта пациентов с нервно-мышечной патологией. Вечер сопровождался играми, шаржами, конкурсами и танцами с участием всех желающих. Вечер завершился ужином, где самые активные участники представили кулинарные изыски из всех регионов Франции.

Следует отметить, что средства на организацию данного мероприятия были собраны при помощи благотворительной SMS-системы, в которой приняли участие простые граждане Франции.

По окончании Летней школы студенты получили сертификаты участников, а также лекции всех докладчиков в электронном формате и отдельные печатные издания.

Участники школы выражают большую благодарность и признательность ОНМБ за предоставление уникальной возможности обучения у ведущих европейских специалистов.

Дополнительная информация — на сайте www.institut-myologie.org

Материал подготовила *Мария Ковальчук*