

венное течение, но устойчивое у взрослых. Антихолинэстеразные препараты обычно улучшают состояние. Нет атрофий и симптомов миопатии. Лабораторные критерии: окрашенная АХЭ удлинена, уменьшено число РАХ.

Исключающие критерии. 1) Наличие АТРАХ. 2) Улучшение при плазмаферезе или иммунносупрессивной терапии. 3) 2-ой СМАР.

Врожденный миастенический синдром Тип II:

Синдром медленного канала.

Клинические критерии. 1) Тип наследования аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью и различной экспрессивностью гена болезни. Редко бывают спорадические случаи. 2) Основные симптомы: различный возраст начала со слабости и утомляемости различных мышц различной степени тяжести. Прогрессирование постепенное или интермиттирующее (ступенчатое) с избирательным вовлечением краниальных и лопаточных мышц, разгибателей кисти и пальцев. Различное вовлечение лицевых, глазных и бульбарных мышц. 3) Дополнительные симптомы: слабость и утомляемость избирательно пораженных мышц; снижение сухожильных рефлексов. Лабораторные критерии. 1) Двойной СМАР при стимуляции единичного нервного волокна; 2) Декремент при стимуляции нерва в пораженной мышце с частотой 2-3 Гц.

Исключающие критерии. 1) Отсутствие 2-го СМАР на ЭМТ. 2) Наличие АТРАХ. 3) Улучшение при плазмаферезе или иммунносупрессивной терапии.

Врожденные миастенические нарушения Тип III.

Включаются все больные с мышечной слабостью и утомляемостью локальной или генерализованной с началом до 12 лет и нарушением нервно-мышечной передачи.

Исключающие критерии. 1) Наличие АТРАХ. 2) Явные другие формы врожденных миастенических синдромов. 3) Улучшение при плазмаферезе или иммунносупрессивной терапии или другие признаки аутоиммунной этиологии.

При врожденных миастенических синдромах описано более 40 мутаций генов субъединиц РАХ (α , β , σ , ϵ). Ген α -субъединиц РАХ локализуется в 2q 21-q 32 хромосоме, β - субъединиц - в 17 p 12 -p11, σ -субъединиц в 2q 33 qter (3-6). При врожденном миастеническом синдроме тип Id РАХ содержат γ -субъединицу вместо ϵ -субъединицы (A.Engel et al., 1996) (2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Congenial myasthenic syndromes. 34th ENMC International workshop, 10-11 june 1995 // Neuromusc. Disord., 1996, Vol. 6. – N. 2. – p. 133-136.
2. Engel A., Ohno K., Milone M., et al. New mutations in acetylcholine receptor subunit genes reveal heterogeneity in the slow-channel congenial myasthenic syndromes // Human Molecular genetics. – 1996. – Vol. 5. – N. 9. – P. 1217-1227.
3. Engel A., Ohno K., Sine S. Congenial myasthenic syndromes // Arch Neurol. 1999 – Vol. 56. – P. 163-167.
4. Ohno K., Anlar B., Engel A. Congenial myasthenic syndrome caused by o mutations in the Ets-bindings site of the promoter region of the acetylcholine receptor ϵ -subunitgene // Neuromuscular disorders. – 1999. Vol. 9. – P. 131-135.
5. Ohno K., Anlar B., Ozdirim E., Brengman J., et al. Myasthenic syndromes in Turkish Kinships due to mutations in the acetylcholine receptor // Annals of Neurology. – 1998. – Vol. 44. – N2. – P. 234-241.
6. Rosenberg R. Aneurological gene map // Arch Neurol. 1993. – Vol. 50. – P. 1269-1271.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУССА Ю.М.Белозеров, М.Ю.Никанорова, В.С.Перминов, О.С.Страхова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса – Х-сцепленная наследственная дегенеративная мышечная дистрофия, характеризующаяся мышечной слабостью и прогрессирующей атрофией мышц без вовлечения в процесс нервной системы. Развитие сгибательных контрактур в локтевых суставах в раннем возрасте, умеренно выраженный *rectus excavatum*, поражение сердечно-сосудистой системы с развитием тяжелых нарушений ритма сердца и проводимости, а также отсутствие выраженных псевдогипертрофий, умственной отсталости и преимущественное поражение мышц предплечья позволяет четко разграничить миопатию Эмери-Дрейфусса от миопатии Дюшенна/Беккера.

Первое описание заболевания принадлежит Dreifuss J.R. и Hogan G. (1961), а также Emery A.E.H. и Dreifuss J.R. (1966). Они описали семью, в которой 8 родственников в 3 поколениях страдали миопатией, передающейся Х-сцепленным путем, причем клинические проявления заболевания отличались от миопатии Дюшенна/Беккера.

Emery A. E. H. (1987) выделил следующие три основных критерия заболевания: медленно прогрессирующая мышечная слабость с первичным поражением мышц плеча и перонеальных мышц; раннее развитие контрактур локтевых суставов, ахилловых сухожилий и тугоподвижность мышц шеи; нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма и проводимости сердца, кардиомиопатия).

Помимо этих признаков к критериям диагноза относятся Х-сцепленный рецессивный характер наследования, дебют в возрасте 4-15 лет и медленно прогрессирующее течение.

Как самостоятельная нозологическая форма прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса – сравнительно «молодое» заболевание. Несмотря на своеобразную клиническую картину, диагноз во многих случаях устанавливается несвоевременно. Это связано в основном с низкой первичной обращаемостью больных к невропатологу, поскольку мышечная слабость и атрофия мышц на ранних стадиях слабо выражены. В основном больные длительно наблюдаются кардиологом (в связи с ранним и тяжелым поражением проводящей системы сердца и развитием кардиомиопатии) или ортопедом, т.к. первое, на что обращают внимание родители больного ребенка – это развитие контрактур локтевых и голеностопных суставов. Среди 6 больных прогрессирующей мышечной дистрофией (ПМД) Эмери-Дрейфусса, наблюдаемых нами, двое обратились первично к невропатологу, двое наблюдались у кардиолога и двое – у ортопеда.

Этиология. Причиной заболевания является мутация гена, локализованного в дистальной части Xq28. Ген небольшой – протяженностью всего 2 kb, состоит из 6 экзонов и 5 интронов. Продукт гена – белок эмерин, состоящий из 254 аминокислот, локализуется в ядерной мембране клеток скелетных мышц, сердца и головного мозга (Bione S. et al., 1994). Функция данного белка до сих пор недостаточно ясна (Toniolo D., 2001). В настоящее время описано более 70 мутаций данного гена, которые приводят к развитию заболевания Ellis J.A. (1999).

Emery A. E. H. (1989) считает, что заболевание может в редких случаях наследоваться не только X-сцепленным рецессивным, но и аутосомно-доминантным (Bonne G. et al., 1999), а также аутосомно-рецессивным путем (Raffaele di Barletta M. et al., 2000). При этом аутосомные формы могут иметь также неврогенную основу проявления. Исходя из этих предпосылок, некоторые исследователи рассматривают прогрессирующую мышечную дистрофию Эмери-Дрейфусса как «синдром Эмери-Дрейфусса» (Emery A.E.H., 1993).

Клиническая картина. Takahashi K. (1971), Mawatari S. и Katayama K. (1973) и Waters D. D. (1975) дают характерное клиническое описание ПМД Эмери-Дрейфусса: дебют заболевания наблюдается обычно в возрасте 4-15 лет. Наиболее часто в возрасте 7-10 лет появляется укорочение ахилловых сухожилий, вследствие чего больные не могут опуститься на пятки. Затем симметрично возникает слабость мышц плече-лопаточной области и перонеальных мышц, а также отмечается ограничение сгибания шейного отдела позвоночника из-за атрофии задних затылочных мышц. Возникают и постепенно прогрессируют контрактуры локтевых суставов, изменяется походка вследствие контрактур голеностопных суставов, умеренный лордоз поясничного отдела позвоночника. Мозжечковых, бульбарных, пирамидных симптомов, а также нарушений чувствительности не наблюдается. В мировой литературе не описано случаев умственной отсталости у больных ПМД Эмери-Дрейфусса.

Миопатический синдром прогрессирует очень медленно, развернутая клиническая картина мышечной слабости обычно представлена на третьей декаде жизни. Летальный исход наступает около 50 лет. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются жизнеугрожаемые нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии.

Нарушения ритма и проводимости сердца как правило «опережают» по тяжести поражение скелетных мышц. Проблема сердечно-сосудистых нарушений является жизненно важной и жизнелимитирующей для больных ПМД Эмери-Дрейфусса (Toniolo D., 2001).

Спектр сердечно-сосудистых нарушений у больных ПМД Эмери-Дрейфусса разнообразен и включает различные варианты кардиомиопатий (гипертрофическую или дилатационную), а также нарушения ритма и проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная и непароксизмальная предсердная или желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, экстрасистолия и пр.) (Yates J.R.W., 1997; Toniolo D. et al., 1998).

Поражение проводящей системы сердца дебютирует обычно уже в подростковом возрасте (Buckley A. E. et al., 1999). Вначале наблюдается экстрасистолия (Dickey R. P. Et al., 1984) (обычно с узким, но возможно и с широким QRS-комплексом) на фоне прогрессирующего снижения вольтажа R-зубца и удлинения PQ – интервала. Причиной этих нарушений по-видимому является прогрессирующий фиброз предсердий и инфильтрация миокарда фиброзной и жировой тканью (Cartegni, L. Et al., 1997; Buckley A. E. et al., 1999) вследствие гибели эмериндефицитных кардиомиоцитов и замещения их соединительной тканью. Постепенно атриовентрикулярная блокада усугубляется от I степени до полной атриовентрикулярной блокады. На поздних стадиях развивается идеовентрикулярный ритм вследствие паралича предсердий, что требует имплантации электрокардиостимулятора.

Больные с легкой формой течения мышечной дистрофии Эмери-Дрейфусса (они составляют около 30%) также нуждаются в особом внимании кардиологов, поскольку около половины из них по данным обследования имеют кардиомиопатию, несмотря на отсутствие жалоб (Angelini C. et al., 1994).

Emery A. E. H. (1987), исследовав сердечно-сосудистые нарушения у больных миопатией Эмери-Дрейфусса, считает развитие атриовентрикулярной блокады типичным признаком заболевания. При этом у женщин-носителей гена также высока вероятность развития блокады.

Самый ранний возраст пациента, перенесшего имплантацию электрокардиостимулятора (из описываемых групп больных) – 20 лет. При этом авторы обращают внимание, что больной на момент проведения операции еще мог заниматься тяжелым физическим трудом. Несмотря на отсутствие заметной атрофии мышц, больной имел значимое повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Контрактуры у данного пациента впервые появились в 13-летнем возрасте.

Еще одной серьезной жизнеугрожаемой кардиологической проблемой у больных ПМД Эмери-Дрейфусса является постепенное развитие паралича предсердий (Buckley A. E. et al., 1999). Данное состояние характеризуется прогрессирующим снижением электрической активности предсердий вплоть до полного исчезновения Р зубца на ЭКГ и сопровождается прогрессирующим снижением механической активности предсердий (при доплерографии потоков с митрального и трехстворчатого клапанов постепенно снижается и полностью исчезает предсердная волна). Ангиография предсердий выявляет полное отсутствие их сократимости. Следует отметить, что среди всех больных с параличом предсердий 33% составляют пациенты с ПМД Эмери-Дрейфусса. Развитию паралича предсердий часто предшествует трепетание или мерцание предсердий.

Данные кардиологического обследования у наблюдаемых нами подростков с ПМД Эмери-Дрейфусса приведены в таблице.

Таблица. Спектр вердечно-сосудистых нарушений у больных ПМД Эмери-Дрейфусса на ранних стадиях заболевания

Больной (возраст)	A.B.(10)	M.P.(11)	O.O.(13)	Ц.Д.(14)	H.A.(15)	C.A.(16)
Степень АВ-блокады	I	-	I	II	I	-
Трепетание предсердий	-	-	+	+	-	-
Экстрасистолия	+	+	+	-	+	-
Пароксизмальная Тахикардия	-	-	+	+	-	-
Брадикардия	+	+	+	+	-	+
Кардиомиопатия	+	-	+	+	+	+

Nevo Y. et al. (1999) призывают к ранним «поисковым» исследованиям состояния сердечно-сосудистой системы у больных ПМД Эмери-Дрейфусса, поскольку нарушения ритма и проводимости сердца могут быть тяжелыми уже в раннем возрасте, протекать бессимптомно и требовать немедленной имплантации электрокардиостимулятора.

Данные лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования. Активность креатинфосфокиназы умеренно повышена. Также отмечается умеренное или значительное повышение активности лактатдегидрогеназы и альдолазы в сыворотке крови. С возрастом активность ферментов понижается.

На ЭКГ регистрируются различные нарушения ритма и проводимости сердца: брадикардия, атриовентрикулярная блокада I-III степени, экстрасистолия с узким и/или широким QRS комплексом, трепетание предсердий, пароксизмы тахикардии с различной морфологией желудочкового комплекса.

Эхокардиографические нарушения выражаются в симметричной гипертрофии миокарда, неоднородной эхогенности миокарда с участками уплотнения чаще в области межжелудочковой перегородки и верхушки левого желудочка. На фоне гипертрофии миокарда может наблюдаться дилатация полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда.

На ЭМГ выявляется первично-мышечный тип изменений. У отдельных больных регистрируются фасцикуляции.

В биоптатах скелетных мышц у больных ПМД Эмери-Дрейфусса обнаруживаются умеренно выраженные неспецифические изменения первично-мышечного характера: вариабельные размеры мышечных волокон, некроз отдельных мышечных волокон, очаговая пролиферация соединительной ткани. При применении ферментно-гистохимических методик выявляется атрофия волокон I типа, гипертрофия волокон II типа, отсутствие или уменьшение числа волокон типа IIB, преобладание волокон II типа.

Морфологические изменения в сердце характеризуются снижением массы миокарда предсердий, атрофией миофибрилл, наличием участков замещения миокарда жировой и фиброзной тканью. Как правило, в проводящей системе сердца морфологически не выявляется патологических изменений.

Лечение. Стандартного протокола лечения ПМД Эмери-Дрейфусса до сих пор не существует. Подходы к лечению миопатического синдрома включают дыхательную гимнастику и лечебную физкультуру, направленную на предупреждение развития и коррекцию контрактур, ортопедическую коррекцию (в случае выраженной ретракции ахилловых сухожилий, препятствующих ходьбе) (Темин П.А. с соавт., 1998), физиотерапевтическое лечение (электрофорез с лекарственными препаратами, озокерит, грязевые аппликации, оксигенотерапия, сульфидные ванны и пр.).

Медикаментозное лечение направлено на компенсацию энергетического дефицита мышечной ткани, улучшение тканевого метаболизма и периферического кровоснабжения. С этой целью применяются следующие препараты: витамины, препараты, влияющие на тканевой метаболизм (L-карнитин 300-1000 мг/сутки, коэнзимQ10 от 2 мг/кг/сут, цитохром-С, предуктал 20-60 мг/сутки и пр.), трентал, вазобрал и другие.

В связи с наличием сердечно-сосудистых нарушений практически у всех больных ПМД Эмери-Дрейфусса важное значение в терапии придается их коррекции. При кардиомиопатических нарушениях в виде симметричной гипертрофии сердечной мышцы хороший эффект наблюдается при назначении L-карнитина в дозе 300-1000 мг в сутки в сочетании с коэнзимQ10 в дозе 60-100 мг в сутки курсами по 3 месяца (2-3 курса в год) или при назначении предуктала по 20 мг 2-3 раза в день в течение 3 месяцев (2 курса в год). На фоне лечения нормализуются процессы реполяризации в миокарде, не наблюдается прогрессирования гипертрофии, сокращаются размеры предсердий.

В случае развития трепетания предсердий возможно применение блокаторов кальциевых каналов (изоптин, верапамил), однако, эффективность этой группы препаратов у наблюдаемых нами больных была

невелика. При наличии хронической непароксизмальной тахикардии, экстрасистолии у больного рекомендуется назначение амиодарона или бета-блокаторов (при отсутствии противопоказаний).

Хороший стойкий эффект при развитии трепетания предсердий на фоне брадикардии, пауз ритма более 2 секунд и ранее наблюдавшейся атриовентрикулярной блокады 1 степени оказывает назначение больших доз препаратов калия (панангин в дозе 8 таблеток в сутки в течение 14 дней с последующим снижением дозы до 6 таблеток в сутки на 2 месяца). После проведения данного курса лечения двум наблюдавшимся нами больным ПМД Эмери-Дрейфусса с трепетанием предсердий стойкое восстановление синусового ритма сердца продолжалось более 6 месяцев.

Развитие полной атриовентрикулярной блокады требует решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора. Четких ранних показаний к данному виду хирургического лечения для больных ПМД Эмери-Дрейфусса не разработано. Не вызывает сомнения, что наличие брадикардии с развитием пресинкопальных или синкопальных состояний, паузы синусового ритма более 3 секунд, а также приступы Морганьи-Адамса-Стокса является абсолютным показанием к имплантации электрокардиостимулятора. Вопрос осложняется сочетанным характером нарушений ритма и проводимости сердца у данного контингента больных, что нередко требует одновременной имплантации электрокардиостимулятора и дефибриллятора.

ПМД Эмери-Дрейфусса – заболевание, довольно редко диагностируемое в детском возрасте, несмотря на своеобразие клинических проявлений. Нередко в первой и даже во второй декаде жизни больные наблюдаются ортопедом или кардиологом. В то же время своевременная диагностика заболевания имеет первостепенное значение для предотвращения жизнеугрожаемых состояний, определения показаний для имплантации электрокардиостимулятора и для продления периода активной жизнедеятельности у больных ПМД Эмери-Дрейфусса.

Поскольку до настоящего времени в литературе редки описания больных ПМД Эмери-Дрейфусса в начальной стадии заболевания (Темин П.А. с соавт., 1998), иллюстрацией клинических проявлений, лабораторных и функциональных изменений, а также подходов к лечению больных ПМД Эмери-Дрейфусса могут быть следующие наблюдения.

Наблюдение 1. Больной О.О., 13 лет, поступил с жалобами на мышечную слабость, ограничение активных и пассивных движений в суставах (локтевых, голеностопных, шейного отдела позвоночника), приступы учащенного сердцебиения продолжительностью до 5 минут до 20 раз в день. Наследственный анамнез отягощен по внезапной сердечной смерти у прадеда и двоюродных бабушки и дедушки ребенка по линии матери.

Anamnesis vitae: ребенок от 3 беременности (первая – девочка 17 лет, здорова, вторая – м/а), протекавшей с токсикозом в 1 половине и анемией в последнем триместре. Роды вторые, переносимость 2 недели, стремительные. Крик – сразу. Вес при рождении 4200, рост – 52 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Anamnesis morbi: в 9 лет начал заниматься каратэ. Тренер обратил внимание, что мальчик не может полностью выпрямить руку. Сила рук была несколько снижена. Обратились к хирургу, затем в 10 лет – к невропатологу. Обращено внимание на снижение сухожильных рефлексов, их непостоянность. С направляющим диагнозом ДЦП(?) направлен на обследование. Диагноз ДЦП снят. Проведена игольчатая ЭМГ. При введении иглы наблюдалась спонтанная активность, заподозрена доброкачественная спинальная мышечная атрофия: скапуло-перонеальная форма Старка-Кайзера. Однако, после проведения ДНК-анализа, диагноз снят. После повторной консультации невропатолога и ЭМГ диагноз – миопатия Эмери-Дрейфусса. ЭМГ выявляет прежде всего укороченные по времени, полифазные и сниженные по амплитуде ПДДЕ. Фасцикуляции – лишь на введение иглы при пробах на синергию.

В 11 лет стал сильно уставать. В этом же возрасте выявлена экстрасистолия. При обследовании поставлен диагноз функциональной кардиопатии с нарушением ритма сердца (левопредсердный ритм, миграция водителя ритма, брадиаритмия 60-102 в мин, атриовентрикулярная блокада 1 степени, нарушение процессов реполяризации в области боковой стенки левого желудочка).

Объективное исследование: в неврологическом статусе обращают на себя внимание гипотрофии мышц плечевого пояса, мышц области лопатки со снижением мышечной силы до 4 баллов. Симптом «крыловидных» лопаток, выраженные ретракции сухожилий бицепса, сгибательные контрактуры локтевых суставов до 150 градусов. Тугоподвижность шеи с ограничением сгибания головы вперед. Тугоподвижность в лучезапястных суставах, тазобедренных суставах. Контрактуры в голеностопных суставах с ограничением тыльного сгибания стопы. Арефлексия сухожильных рефлексов рук и корпорадимальных рефлексов. Снижение ахилловых и отсутствие подошвенных рефлексов при нормальных коленных. Элементы миопатической ходьбы. Умеренный поясничный гиперлордоз. Очаговых симптомов нет. Со стороны сердечно-сосудистой системы – брадиаритмия, экстрасистолия до тригеминии. В остальном по органам и системам – без особенностей.

Данные обследования в стационаре: биохимическое исследование крови: КФК 230 (норма 33-190), ГГТП, АСТ, АЛТ, ЛДГ в пределах нормы.

Холтеровское мониторирование выявляет транзиторное трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла (брадикардия, предсердный ритм, атриовентрикулярная блокада I степени, паузы ритма до 2,5 сек), пароксизмальную тахикардию с узким QRS-комплексом до 17 приступов в день, пароксизмальную желу-

дочковую тахикардию с широким QRS-комплексом 2 приступа в день, двунаправленную (в т.ч. парную) желудочковую экстрасистолию до 15 в минуту, суправентрикулярную экстрасистолию до тригеминии.

На фоне проводимого лечения (8 таблеток панангина в сутки) – исчезновение на ЭКГ трепетания предсердий, желудочковых экстрасистол, исчезновение АВ-блокады, единичная предсердная экстрасистола.

ЭХОКГ - выявляет умеренную гипертрофию межжелудочковой перегородки, множественные гиперэхогенные образования до 2,7 мм в диаметре в области межжелудочковой перегородки и верхушки правого желудочка, уплотнен контур предсердий, резко ослаблена механическая систола предсердий. При доплерографическом исследовании потока крови на митральном и трикуспидальном клапане практически не визуализируется предсердная волна.

Диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса; кардионейропатия (трепетание предсердий; синдром слабости синусового узла с брадикардией, миграцией водителя ритма по предсердиям, атриовентрикулярной блокадой I степени, паузами ритма до 2,5 секунд; пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; пароксизмальная желудочковая тахикардия; желудочковая (в т.ч. парная двунаправленная) и предсердная экстрасистолия).

Наблюдение 2. Больной Ц.Д., 14 лет, поступил в клинику с жалобами на мышечную слабость, быструю утомляемость, сгибательные контрактуры в локтевых суставах, невозможность опуститься на пятки, приступы учащенного сердцебиения 1 раз в месяц длительностью до 30 минут. Наследственный анамнез не отягощен.

Anamnesis vitae: ребенок от 4-й беременности (1-я – девочка, здорова, 2-я и 3-я – м/а), протекавшей с токсикозом первой половины. Роды в срок. Родился весом 3850 г, длиной тела 56 см. Раннее развитие без особенностей.

Anamnesis morbi: до 6 лет страдал избыточным весом. В 9 лет впервые начал жаловаться на быструю утомляемость. Консультирован невропатологом. Заподозрена миопатия. В 10-11 лет появились контрактуры локтевых суставов. Практически одновременно ребенок начал замечать, что не может полностью опуститься на пятки. В 11 лет впервые был приступ учащенного сердцебиения (частоту сердечных сокращений посчитать не смогли) с внезапным началом и окончанием, длительностью до 30 минут. Впоследствии такие приступы стали наблюдаться каждый месяц. В 14 лет на ЭКГ зарегистрирована атриовентрикулярная блокада I-II степени, через 2 месяца на ЭКГ – трепетание предсердий. При назначении финоптона отмечена резкая брадикардия, но трепетание предсердий сохранялось. Препарат отменен.

Объективное исследование: гипотрофии мышц плечевого пояса, мышц области лопатки со снижением мышечной силы до 4 баллов. Симптом «крыловидных» лопаток, выраженные ретракции сухожилий бицепса, сгибательные контрактуры локтевых суставов до 145 градусов. Тугоподвижность шейного отдела позвоночника. Тугоподвижность в лучезапястных суставах. Контрактуры в голеностопных суставах. Резкое снижение сухожильных рефлексов рук. Арефлексия ахилловых и подошвенных рефлексов при резком снижении коленных. Ходит с опорой на передний отдел стопы, шире обычного расставляя ноги, раскачиваясь при ходьбе. Умеренный поясничный гиперлордоз. Очаговых симптомов нет. Со стороны сердечно-сосудистой системы – брадикардия 53-75 в минуту. В остальном по органам и системам – без особенностей.

Данные обследования в стационаре: биохимическое исследование крови: КФК 728 (норма 33-190), ГГТП, АСТ, АЛТ, ЛДГ в пределах нормы.

Холтеровское мониторирование выявляет постоянное трепетание предсердий, брадикардию, паузы ритма до 2,1 сек, редкую суправентрикулярную экстрасистолию.

На фоне проводимого лечения (панангин 8 таб в сутки) – исчезновение на ЭКГ трепетания предсердий на 5-й день, вместо чего – атриовентрикулярная блокада II степени с периодикой Венкебаха, на 7-й день – исчезновение АВ-блокады.

ЭХОКГ - выявляет умеренную гипертрофию межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, множественные гиперэхогенные образования до 3 мм в диаметре в области межжелудочковой перегородки и верхушки, уплотнен контур предсердий, резко ослаблена механическая систола предсердий. Отмечается дилатация правого желудочка, резкая дилатация правого предсердия. При доплерографическом исследовании потока крови на митральном и трикуспидальном клапане резко ослаблена предсердная волна.

Диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса; трепетание предсердий; атриовентрикулярная блокада I-II степени; пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; предсердная экстрасистолия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Темин П.А., Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Страхова О.С. Прогессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса. В книге «Наследственные болезни нервной системы» под редакцией Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина, М, «Медицина», 1998, с. 262-269.
2. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д. Страхова О.С. Диспансеризация и лечение больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями. В книге «Наследственные болезни нервной системы» под редакцией Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина, М, «Медицина», 1998, с. 333-343.
3. Bonne, G.; Di Barletta, M. R.; Varnous, S.; Becane, H.-M.; Hammouda, E.-H.; Merlini, L.; Muntoni, F.; Greenberg, C. R.; Gary, F.; Urtizberea, J.-A.; Duboc, D.; Fardeau, M.; Toniolo, D.; Schwartz, K. : Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nature Genet. 21: 285-288, 1999
4. Buckley, A. E.; Dean, J.; Mahy, I. R. : Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. Heart 82: 105-108, 1999.

5. Cartegni, L.; Raffaele di Barletta, M.; Barresi, R.; Squarzone, S.; Sabatelli, P.; Maraldi, N.; Mora, M.; Di Blasi, C.; Cornelio, F.; Merlini, L.; Villa, A.; Cobiachi, F.; Toniolo, D. : Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Molec. Genet.* 6: 2257-2264, 1997.
6. Dickey, R. P.; Ziter, F. A.; Smith, R. A. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J. Pediat.* 104: 555-559, 1984.
7. Dreifuss, F. E.; Hogan, G. R. : Survival in X-chromosomal muscular dystrophy. *Neurology* 11: 734-737, 1961
8. Ellis, J. A.; Yates, J. R. W.; Kendrick-Jones, J.; Brown, C. A. : Changes at P183 of emerin weaken its protein-protein interactions resulting in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Genet.* 104: 262-268, 1999.
9. Emery, A. E. H. : X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifuss type). *Clin. Genet.* 32: 360-367, 1987.
10. Emery, A. E. H. : Emery-Dreifuss syndrome. *J. Med. Genet.* 26: 637-641, 1993.
11. Emery, A. E. H.; Dreifuss, F. E. : Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29: 338-342, 1966.
12. Mawatari, S.; Katayama, K. : Scapulo-peroneal muscular atrophy with cardiopathy, an X-linked recessive trait. *Arch. Neurol.* 28: 55-59, 1973.
13. Nagano A., Koga R., Ogawa M., Kurano Y., Kawada J et al., Emerin deficiency in nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 12, 254-259, 1996.
14. Nevo, Y.; Al-Lozi, M.; Parsadianian, A. S.; Elliott, J. L.; Connolly, A. M.; Pestronk, A. : Mutation analysis in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Pediat. Neurol.* 21: 456-459, 1999.
15. Raffaele di Barletta, M.; Ricci, E.; Galluzzi, G.; Tonali, P.; Mora, M.; Morandi, L.; Romorini, A.; Voit, T.; Orstavik, K. H.; Merlini, L.; Trevisan, C.; Biancalana, V.; Housmanowa-Petrusewicz, I.; Bione, S.; Ricotti, R.; Schwartz, K.; Bonne, G.; Toniolo, D. : Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 1407-1412, 2000.
16. Takahashi, K. : Neurogenic scapuloperoneal amyotrophy associated with dystrophic changes. *Clin. Neurol.* 11: 650-658, 1971.
17. Toniolo D. Mutation analysis of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene. In *Muscular Dystrophy: methods and protocols*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp.189-196, 2001.
18. Toniolo D., Bione S., Arahata K. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, in *Neuromuscular disorders: clinical and molecular Genetics*, Wiley, London, 1998, pp.87-103.
19. Waters, D. D.; Nutter, D. O.; Hopkins, L. C.; Dorney, E. R. : Cardiac features of an unusual X-linked humeroperoneal neuromuscular disease. *New Eng. J. Med.* 293: 1017-1022, 1975.
20. Yates J.R.W 43rd ENMC International Workshop on Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 7:67-69, 1997.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

Е.А. Шестопалова, С.М. Тверская, С.Г. Калининкова, М.А. Лобов

**Московский областной научно-исследовательский клинический институт
Медико-генетический центр РАМН**

Классическая Фенилкетонурия (ФКУ) – одно из наиболее частых наследственных заболеваний обмена. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинически ФКУ в самостоятельную форму выделена А. Фелингом в 1934 году.

Патологические проявления связаны с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы (РАН).

Заболевание, как правило, вызвано повреждением в гене РАН, локализованном в длинном плече 12 хромосомы (12q22-24). Ген секвенирован. Известно на сегодняшний день более 200 мутаций в гене РАН. Наиболее из всех, распространена мутация R408W, приводящая к замене аминокислоты аргинин на триптофан, что выражается в потере активности фермента.

Недостаточность фермента ведет к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина (ФА) в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты, фенилэтиламин. Следствием этого является выделение большого количества фенилпировиноградной кислоты в мочу, накопление фенилаланина в крови (фенилаланинемия), нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов ЦНС.

Популяционная генетика ФКУ, как и большинства аутосомно-рецессивных заболеваний, сложная. Частота ФКУ в большинстве европейских стран в среднем составляет, по-видимому, 1 на 10 000 новорожденных. Однако по этому показателю имеются значительные различия между популяциями: 1:2600 в Турции, 1:4500 в Ирландии, 1:6000 в Белоруссии, 1:16000 в Китае, 1:30000 в Швеции, 1:119000 в Японии. В России частота составляет в среднем 1:6000 новорожденных. Частота гетерозигот в популяции в среднем по европейским странам составляет 1:100. Механизм накопления гетерозигот в популяциях неизвестен. Вероятно, это обусловлено селективным преимуществом гетерозигот.

Дети с ФКУ рождаются здоровыми, но в первые недели после рождения в связи с поступлением пищи извне, а вместе с ней и фенилаланина развиваются клинические нарушения: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, характерный запах. Если заболевание не было своевременно выявлено и не было начато лечение, развиваются осложнения: умственная отсталость, симптоматическая эпилепсия, микроцефалия. Течение заболевания прогрессирующее.