

## Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации наследственных нервно-мышечных заболеваний

(Опыт кафедры и клиники нервных болезней СПбМАПО)

В.Г. Пустозеров, Л.А. Сайкова, Т.А. Ледашева, Н.М. Жулев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

«© Коллектив авторов, 2009

**Резюме.** В работе представлены результаты обследования и лечения 920 больных с различными видами наследственных нервно-мышечных заболеваний. Для уточнения диагноза и особенностей патогенеза использованы различные методы диагностики, включая генетические. Разработаны новые способы патогенетической терапии и реабилитации.

**Ключевые слова:** нервно-мышечные заболевания, диагностика, лечение, реабилитация.

## Modern aspects of diagnosis, treatment and rehabilitation of hereditary neuromuscular diseases

V.G. Pustozеров, L.A. Saikova, T.A. Ledasheva, N.M. Zhulov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

**Summary.** This paper presents the clinical data including diagnostic and treatment approaches of 920 patients suffering from the different types of the hereditary neuromuscular disorders. Different methods of the pathogenetic therapy and the rehabilitation including genetic were used for the specification diagnostic and the features of the pathogenesis. The new ways of the pathogenetic therapy and the rehabilitation have developed.

**Key words:** neuromuscular disorders, diagnostics, treatment, rehabilitation.

Проблема диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний (НМЗ) является одной из наиболее сложных в клинической неврологии. Практические врачи довольно часто удовлетворяются собирательным термином «миопатия», не интересуясь ни типом наследования, ни особенностями конкретного случая, что затрудняет проведение адекватных методов лечения. Отчасти это объясняется и распространенной убежденностью в бесперспективности лечения и реабилитации больных. Вместе с тем нервно-мышечная патология весьма полиморфна по своим проявлениям, течению и прогнозу, что требует тщательного анализа клинических проявлений в дифференциальной диагностике. Среди этих заболеваний наиболее многочисленны наследственные нервно-мышечные заболевания.

### Материалы и методы исследования

За последние 25 лет в клинике нервных болезней СПбМАПО прошли обследование и лечение 1950 больных с НМЗ. Из них у 920 (47%) диагностированы наследственные заболевания мышц (53% страдали миастенией, дермато- и полимиозитом и поражением мышц при соматических заболеваниях).

Анализ структуры НМЗ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, проведенный совместно с городским медико-генетическим центром на основании изучения более 700 семей) показал, что моторно-сенсорные невропатии (МСН) составляют 24%, спинальные амиотрофии (СМА) — 12%, псевдогипертрофические формы Дюшенна и Беккера (МДД/Б) — 21%, мышечная дистрофия поясов (МДП) — 14%, плече-лопаточно-лицевая миопатия (ПЛЛМ) — 8%, миотоническая дистрофия (МД) — 10%, врожденные миопатии (ВМ) — 4%, остальные 7% приходились

на другие, редко встречающиеся формы НМЗ (миотония Томсена пароксизмальные миоплегии, офтальмопатические, дистальные и т.п.) (Рис. 1).

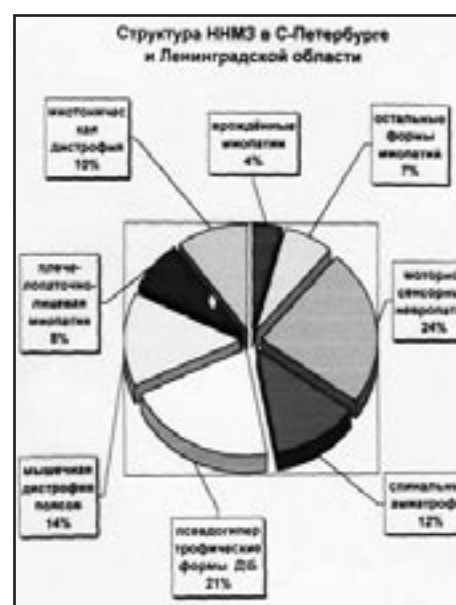


Рис. 1

Трудности распознавания наследственных форм НМЗ и их дифференцирования от соматических фенокопий, особенно на ранних стадиях, требование обоснованных медико-генетических рекомендаций обусловили необходимость разработки новых методов диагностики, включая и генетические.

Определение формы заболевания основывалось на типе наследования, возрасте начала клинических проявлений, особенностях поражения мышц. Решающее значение в постановке диагноза имел клинический осмотр, который включал 2 этапа. На первом этапе проводилось традиционное неврологическое обследование. На втором этапе устанавливали «формулы» двигательных расстройств с оценкой силы мышц в баллах и динамометрией отдельных мышечных групп (рис. 2). В качестве алгоритма дифференциальной диагностики использовали таблицу, включающую 20 параметров нервно-мышечного статуса. Объективизация функциональных возможностей скелетных мышц способствовала более точной оценке динамики миодистрофического процесса и эффективности лечения больных.



Рис. 2. «Формула» двигательных расстройств при лопаточно-бедренном типе миопатии Эрба



Рис. 3. III степень — паралитическая — характеризовалась грубыми контрактурами, деформацией конечностей, невозможностью самостоятельного передвижения

видуализации лечения больных (рис. 3).

Обследование больных НМЗ также включало обязательное определение биохимических изменений (лактатдегидрогеназа и креатинфосфокиназа крови), показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах больных (рис. 4). Несмотря на то, что механизмы реализации генетически детерминированного биохимического дефекта при наследственных миодистрофиях и амиотрофиях неоднородны, при биохимических исследованиях у больных НМЗ выявлен ряд однотипных нарушений: дисбаланс циклических нуклеотидов, активация перекисного окисления липидов, нарушение проницаемости клеточных мембран и выход ряда ферментов из мышечной ткани в кровь. Указанные нарушения коррелировали с активностью течения миодистрофического процесса и степенью поражения мышц.

Для уточнения характера нарушений окислительно-восстановительного метаболизма при миопатиях нами изучено окислительно-восстановительное равновесие крови, которое выявило ее неоднородное изменение у больных с разным темпом течения и стадиями миодистрофии. Этот факт объяснялся нарастающей патологией мембран, истощением адаптивно-компенсаторных реакций и развитием катаболических процессов. Кроме того, биохимические

Для общей оценки тяжести двигательных нарушений в мышцах определяли индекс двигательных возможностей (ИДВ), интегративно учитывающий различные параметры двигательных функций: объем движений, трофику мышц, мышечную силу, утомляемость, выполнение профессиональных и бытовых навыков. У физически здоровых лиц ИДВ оценивали в 100 баллов. Уменьшение ИДВ отражало степень тяжести миодистрофического процесса и инвалидизации больного. На основании оценки ИДВ, а также методов дополнительного обследования были выделены три группы больных с легкими, средней тяжести и тяжелыми двигательными нарушениями, что способствовало инди-

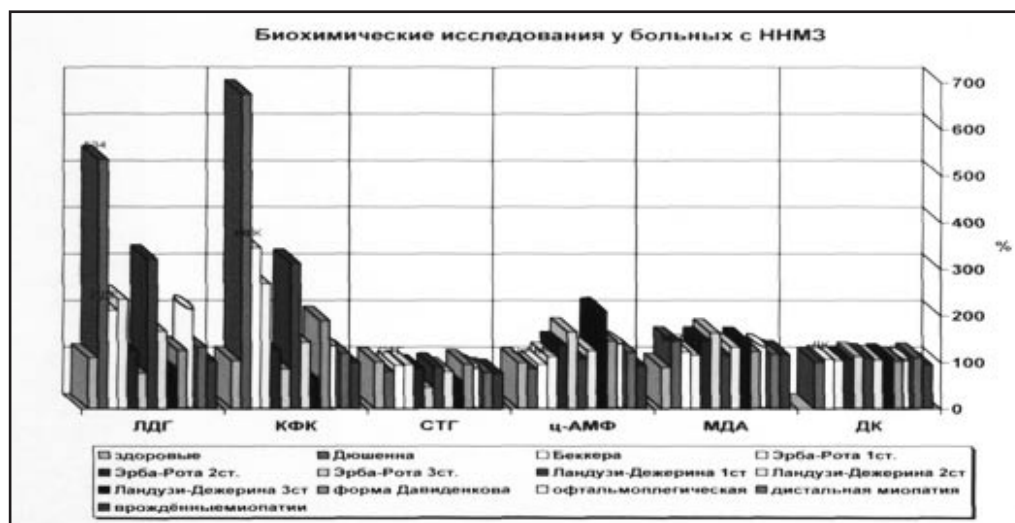


Рис. 4. Изменения (ферментов крови лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы), соматотропного гормона (СТГ), показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (МДА и ДК) в эритроцитах больных в % от показателей здоровых лиц

методы исследований были использованы для выявления гетерозиготного носительства, диагностики отдельных форм НМЗ, прогнозирования течения патологического процесса, определения степени сохранности мышечной ткани и контроля эффективности лечения.

Для установления типа нервно-мышечного заболевания (миогенный, неврогенный), оценки степени патологических нарушений в мышцах и денервационно-реиннервационных процессов широко использовались электрофизиологические методы исследования. Кроме стандартных электромиографических исследований (ЭМГ поверхностными и игольчатыми электродами, ЭНМГ) проводили электромиографическое исследование двигательных единиц с обработкой результатов с помощью компьютерной программы.

Состояние периферической гемодинамики оценивали путем термовизиографии и реовазографии. На основании регионарного теплового баланса при НМЗ установлено 4 типа нарушений теплового изображения конечностей (симметричный, проксимальный, дистальный и пятнистый) которые коррелировали с формулой и степенью выраженности мышечных атрофий. Визуальный анализ уточняли количественной оценкой при реовазографии. Последняя позволила установить разнонаправленный характер нарушений периферического кровотока на разных стадиях миодистрофического процесса, гипертонический и гипотонический, что требует учета при проведении сосудистой терапии НМЗ.

Кафедра невропатологии СПбМАПО имеет определенный опыт в проведении морфогистохимических исследований мышечной ткани у больных НМЗ. В последние годы для дифференциальной диагностики и уточнения патогенеза миодистрофического процесса при ряде классических форм миодистрофии и амиотрофии изучалось распределение активности окислительно-восстановительных ферментов в мышцах больных миопатией, в том числе и идиопатических воспалительных (Сайкова Л.А.). Также проводилось исследование мышечной ткани больных НМЗ для изучения процессов деструкции и регенерации в мышцах больных с различными формами миопатий.

Для подтверждения диагноза на молекулярном уровне и выявления носителей патологического гена в пренатальной диагностике и у больных применяли генеалогические, а при возможности и молекулярно-генетические методы (при подозрении на миодистрофию Дюшенна, миотоническую дистрофию, невральные амиотрофии и митохондриальную патологию).

С учетом удельного веса патологии и возможностей молекулярной диагностики в медико-генетическом центре совместно с лабораторией пренатальной диагностики ИАГ РАМН (руководитель проф. В.С. Баранов) создается генетический регистр НМЗ Санкт-Петербурга и Ленинградской области, куда в качестве основы уже включены больные СМА, МДД/Б, и МД. Основные задачи регистра — профилактическая, информационная, научная и терапевтическая — решаются совместно с медицинскими генетиками и специалистами по молекулярно-генетическим исследованиям.

Совместно с лабораторией пренатальной диагностики нами проведена работа по диагностике и выявлению

носителей дистрофической миотонии путем ДНК анализа полимеразной цепной реакции СТГ-триплетных повторов. Методика основана на том, что ген дистрофической миотонии, находящийся на длинном плече 19 хромосомы имеет в 3' области определенное количество СТГ-триплетных повторов (от 5 до 35), при дистрофической миотонии их количество увеличивается от 60 до 2000. Промежуточное количество повторов (36–59) рассматривается как премутация. При обследовании 68 лиц из 21 семьи диагноз ДМ был у 20 больных и впервые выявлен у 7 детей. Увеличение количества триплетных повторов у родственников больных коррелировало с усилением клинических проявлений болезни (так называемый феномен антиципации).

Под нашим наблюдением находились 217 больных ПМДД/Б. В 89 семьях больных использован анализ ДНК (обследование проводилось в лаборатории пренатальной диагностики ИАГ). В связи с большой протяженностью гена исследовались экзоны 6–19, 40–53. Отмечено более благоприятное течение болезни при локализации мутации в 42–50 экзонах.

Несомненно, что вершиной врачебного искусства является успешное лечение больных. На сегодня только при некоторых формах НМЗ стали ясными механизмы реализации патологического гена, вызывающие нарушение метаболизма и гибель мышечного волокна. Определение локализации мутантных генов для многих нервно-мышечных заболеваний, их клонирование и вытекающая из этого возможность коррекции генотипа является стратегическим направлением нейромедицины будущего. Главным направлением в современной терапии НМЗ стала разработка способов дифференцированной патогенетической терапии, направленной на коррекцию биохимических нарушений, обусловленных мутантным геном. Однако до настоящего времени отсутствует общая патогенетическая концепция миодистрофического процесса, что порождает известный нигилизм в вопросах проведения корригирующей терапии при нервно-мышечных заболеваниях.

На нашей кафедре в течение ряда последних лет разрабатываются методы терапии НМЗ, включающие несколько уровней воздействия:

- на уровне клинического фенотипа: общая терапия, психотерапия, рациональное трудоустройство и т.п.
- на уровне патологического генотипа: уменьшение патогенного влияния мутированного гена (коррекция метаболического субстрата, использование методов удаления токсических субстратов, применение ингибиторов или активаторов метаболизма, заместительная терапия при дефиците конкретного ингредиента обмена, кофакторов, витаминов и т.п.), органотрансплантация (тканевая терапия), генетическое консультирование.

При разработке методов лечения вполне логично учитывать не только узловые механизмы детерминации миодистрофического процесса, но и характер компенсаторно-приспособительных изменений. Большое значение приобретает изучение особенностей эндокринно-метаболических сдвигов и общей направленности функциональных изменений при НМЗ. Разрабатывая новые способы патогенетической терапии и методов реабилитации, мы предложили новую систематизацию НМЗ, построенную с



учетом клинического и метаболического принципов. НМЗ систематизировали в зависимости от уровня расстройств биоэнергетики. Выявление преобладающих расстройств биоэнергетики при конкретной форме НМЗ (на уровне гемодинамики, иннервации, структурно-метаболическом, или первично клеточном) позволило проводить более адекватную патогенетическую терапию. Эти уровни нельзя понимать как независимые друг от друга. Они взаимосвязаны таким образом, что составляют порочный круг расстройств биоэнергетики, тем не менее, на определенных стадиях болезни можно выделить ведущий. Так, например, расстройства общей гемодинамики в значительной степени определяют состояние больных на поздних стадиях миодистрофии. Дилатационный характер кардиомиопатии определяет малую чувствительность сердечной мышцы к гликозидам. Здесь целесообразно назначение препаратов, влияющих на энергетические процессы в сердечной мышце: рибоксин, кокарбоксилаза, оротат калия.

Мы обратили внимание на значимость нарушений углеводно-энергетического обмена и вегетативной иннервации, которые приводят к своеобразной ситуации: вследствие уменьшения активно функционирующей массы мышечных волокон уменьшается их вклад в биоэнергетические процессы организма в целом, а потребность в энергетических субстратах существенно возрастает. С этой целью нами изучалось действие средств, способствующих доставке кислорода к мышцам за счет улучшения кровообращения (кардиотоники, сосудорасширяющие); препаратов, повышающих устойчивость тканей к недостатку кислорода путем снижения расходования энергетических ресурсов (ганглиоблокаторы, производные бензодиазепинов, М- и Н-холинолитики); средств, способствующих образованию энергии путем коррекции тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (цитохром-С, аскорбиновая кислота, аминокислоты, гормональные препараты); препаратов, активирующих процессы глюконеогенеза и активности гликолиза, нейтрализующих продукты нарушенного метаболизма и обмена электролитов, стабилизирующих функцию клеточных мембран.

Хотя концепция гипоксической природы миодистрофий не подтвердилась, имеются доказательства нарастающих расстройств периферической гемодинамики при прогрессировании НМЗ. В связи с этим нами предложен метод лечения НМЗ, который, наряду с назначением вазоактивных препаратов, предусматривает увеличение объема крови, циркулирующей в конечностях, путем их частичной десимпатизации. Последнее достигается воздействием ганглиоблокаторов на симпатические ганглии, иннервирующие соответствующие миотомы.

Для нормализации биоэнергетики мышечной ткани применяли активаторы окислительных процессов: цитохром-С, коэнзим-Q, актовегин и др. Последние 10 лет широко применяли стимулятор глюконеогенеза бемитил. Кроме того нами выявлены другие эффекты бемитила: мембраностабилизирующее и «нормализующее» процессы ПОЛ (совместно с М.Л. Чухловиной). Указанный перечень фармакологических эффектов бемитила явился основанием для его назначения больным НМЗ. Для усиления лечебного действия препарата был разработан и предложен метод

комбинированного лечения миопатий, суть которого заключается в одновременном применении бемитила, цитохрома С и ДМВ-физиотерапии.

Одновременно с лечением метаболических нарушений мы проводили реабилитационные мероприятия, включающие психотерапию, разносторонние медико-педагогические приемы, которые особенно в современных условиях существенно расширяли границы традиционного лечения НМЗ. Объем методов восстановительного лечения изменялся в соответствии с динамикой функционального состояния больного. Кроме приспособления больного к условиям внешней среды, тренировку бытовой моторики включали групповую ЛФК, культуротерапию (рисование, занятия музыкой и др.). Лекарственную терапию у всех больных проводили в стационаре и в виде поддерживающих амбулаторных курсов 2–3 раза в год.

Нами была предложена концепция реабилитации, включающая следующие принципы:

1. Принцип партнерства:
  - вовлечение в лечебно-восстановительный процесс пациента и его семьи;
  - психологическая подготовка больного к началу лечения;
  - выработка сознательной установки на преодоление заболевания;
  - проведение клинико-психологических тестов;
  - использование методов психотерапии.
2. Принцип тотальности:
  - объединение усилий специалистов, больного и его семьи, направленных на лечение и социальную адаптацию больного, а также социальную реабилитацию семьи;
  - сочетанное использование лечебно-восстановительных и педагогических мероприятий.
3. Принцип преемственности и иерархичности:
  - сочетание лекарственных и физических методов лечения с психосоциальными и трудотерапией, изменяющихся в соответствии с динамикой функционального состояния пациента.

Длительное (более 10 лет) наблюдение за больными, получавшими указанное лечение, показало положительный эффект у 65% больных (уменьшение прогрессирования миодистрофического процесса, стабилизацию и у 15% уменьшение двигательных нарушений), что подтверждалось ИДВ, биохимическим, электрофизиологическим и клиническим контролем. Это позволило рекомендовать предложенный метод, в комплексе с другими, для лечения больных НМЗ.

Выводы:

1. Обследование больного НМЗ, включающее анализ клинической картины, а также биохимические, электрофизиологические и молекулярно-генетические данные, позволило диагностировать, уточнить основные черты патогенеза при различных формах НМЗ и разработать метод лечения.
2. Помочь больному с тяжелой наследственной патологией может только комплексный подход, органично сочетающий решение вопросов диагностики, терапии и реабилитации.
3. Основные периоды реабилитационного процесса

должны включать три последовательных этапа:

1 этап — медикаментозного лечения, индивидуальной ЛФК, физиотерапии реализуется в неврологическом стационаре.

2 этап — реадaptация — предусматривает приспособление больного к условиям внешней среды, тренировку бытовой моторики, групповую ЛФК, культуротерапию. Лекарственная терапия должна проводиться в виде поддерживающих курсов. Второй этап подразумевает лечение в специализированных восстановительных отделениях,

может включать санаторно-курортное лечение.

3 этап — собственно реабилитация, где основной задачей является бытовое устройство больного, по возможности профессиональное трудоустройство и меры профилактики (медико-генетическое консультирование семьи). Большое внимание необходимо уделять единству биологических и психосоциальных методов воздействия. Поэтому этот этап должен проводиться с активным участием семейного врача, невролога поликлиники, генетика и врача-реабилитолога МСЭ.

#### Литература

1. Горбач И.Н. Дифференциация в неврологии. Синдромы: Справ. пособие/И.Н. Горбач.—Минск: Новое знание, 2004.— 288 с.
2. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных.—СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. —304 с.
3. Кадыков А. С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 560 с.
4. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. — М.: Медицина, 2004. — 224 с.
5. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Пустозеров В.Г. Систематика прогрессирующих мышечных дистрофий и реабилитация больных // 1-й Съезд неврологов и психиатров Литвы: Материалы.— Каунас, 1990.— С. 217–220.
6. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Пустозеров В.Г. Способ комбинированной терапии прогрессирующих миодистрофий // Сов. мед.— 1990.— № 9.— С. 74–77.
7. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Пустозеров В.Г. К механизмам терапевтического действия бемитила при нервно-мышечных заболеваниях // Журн. невропатол. и психиатр.— 1991.— № 9.— С. 22–24.
8. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей/Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. — М.: Медицина, 2008.— 496 с.
9. Folkers K, Wolaniuk J, Simonsen R. Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with coenzyme Q10. Proc Natl Acad Sci USA 1985 Jul;82(13):4513–6.
10. Hankard R. Duchenne muscular dystrophy: a model for studying the contribution of muscle to energy and protein metabolism. Centre d'investigation clinique, Hopital Robert-Debre, Paris, France. Reprod Nutr Dev (France) Mar-Apr 1998, 38 (2) p.181–186.
11. Takeshima Y. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy; clinical application and problems. Department of Pediatrics, Kobe University School of Medicine. No To Hattatsu (Japan) Mar 1998, 30 (2) p.141–7.