

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАО "Медицинский университет Астана"

Алтыншаш Джаксыбаева

**СБОРНИК СЛУЧАЕВ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:
УЧЕБНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД**

Методические рекомендации для врачей

Астана, 2023 год

UDC 616.8-009.5(035.3)

ВВС 56.12,42я73

J 11

РЕЦЕНЗЕНТЫ

1. **Нишино И.** — руководитель департамента нервно-мышечных исследований Национального института неврологии и психиатрии, Токио, Япония, профессор, Ph.D.
2. **Аяганов Д.Н.** — заведующий кафедрой неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета, г. Актобе, Ph.D.
3. **Манекенова К.Б.** — заведующая кафедрой патологической анатомии Медицинского университета Астаны, профессор, Ph.D.
4. **Коляева Л.С.** — доцент кафедры филологических дисциплин, магистр педагогических наук

J 11 Джаксыбаева А. ПОДБОРКА СЛУЧАЕВ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: УЧЕБНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД /

Джаксыбаева А.; НАО "Медицинский университет Астана". — Астана, 2023. — 118 с.

В книге представлена модель оценки клинических случаев (сборник учебных случаев). Данная подборка случаев иллюстрирует комплексный подход к анализу информации для постановки точного диагноза и выбора подходящего направления лечения при редких нервно-мышечных заболеваниях. Такой подход демонстрирует, как можно избежать диагностических ошибок и заблуждений в тактике лечения. Автор считает, что этот сборник случаев мог бы служить руководством для медицинских работников в повседневной практике, а также для руководителей учреждений и органов здравоохранения по организации ухода за пациентами с редкими патологиями.

UDC 616.8-009.5(035.3)

ВВС 56.12,42я73

Одобрено и рекомендовано к изданию Ученым Советом НАО "Медицинский университет Астана" как дополнительная учебная литература.

Протокол №2 от 31 января 2023 г.

@Джаксыбаева А., 2023 г.

ISBN 978-601-244-413-1

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Предисловие и благодарности	5
Введение	7
Случай 1. Наследственная миопатия с ранней дыхательной недостаточностью	8
Случай 2. Миопатия с мутацией LMNA	13
Случай 3. Проксимальная миопатия (врожденная мышечная дистрофия или воспалительная миопатия)	19
Случай 4. Врожденная миопатия	27
Случай 5. Дерматомиозит	34
Случай 6. Дисферлинопатия	40
Случай 7. Синдром "вялого ребенка"	47
Случай 8. GNE-миопатия	56
Случай 9. Миозит с включением внутриклеточных телец	61
Случай 10. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	66
Случай 11. Митохондриальное заболевание	71
Случай 12. Миопатия: дифференциальная диагностика миодистрофии Дюшенна и поястно-конечностной мышечной дистрофии	82
Случай 13. Нейрогенное нарушение	89
Случай 14. Носитель МДД	97
Заключение	105
Приложение 1. Таблица клинических признаков НМЗ	108
Приложение 2. Нервно-мышечные заболевания, поддающиеся лечению	110
Приложение 3. Список полезных веб-сайтов	112
Вопросы для теста	113
Список литературы	119

Список сокращений

- ALK — окраска щелочной фосфатазой
БАС (БАС) — боковой амиотрофический склероз
АТФ — аденозинтрифосфат
СВМ — миопатия с цитоплазматическими тельцами
КФК — креатинфосфокиназа
ВМ — врожденная миопатия
ШМТ — мышечная дистрофия Шарко-Мари-Тута
ЦП — детский церебральный паралич
ХПНО — хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия
КТ — компьютерная томография
DMAT — дистальная миопатия с первичным поражением передней большеберцовой мышцы
МДД/МДБ — мышечная дистрофия Дюшенна/мышечная дистрофия Беккера
СХР — сухожильные рефлексы
ЭКГ — электрокардиография
EDMD — миодистрофия Эмери-Дрейфуса
ЭМГ — электромиография
H&E — окрашивание гематоксилином и эозином
HIBM — наследственная миопатия с включением внутриклеточных телец
HMERF — наследственная миопатия с ранней дыхательной недостаточностью
HMSN — наследственные моторные сенсорные neuropatii
IBM — миозит с включением внутриклеточных телец
ИВМ — идиопатический воспалительный миозит
ИОНМ — иммунноопосредованная некротизирующая миопатия
МЕ/л — международные единицы измерения на литр
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
MELAS — митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды
MERRF — Митохондриальная энцефалопатия с разорванными красными мышечными волокнами
mGT — окрашивание трихромом по Гомори
MPT — магнитно-резонансная томография
NCNP — Национальный центр неврологии и психиатрии
ЭНМГ — электронейромиография
НМЗ — нервно-мышечные заболевания
RRF — разорванные красные мышечные волокна
RYR1 — ген, кодирующий рианодинновый рецептор скелетных мышц
СДГ — окрашивание сукцинатдегидрогеназой
СМА — Спинальная мышечная атрофия
TTN — титин
VC — скорость проводимости

Предисловие и благодарности

Данный сборник учебных случаев по некоторым нервно-мышечным заболеваниям явился результатом моего трехмесячного пребывания в Национальном центре неврологии и психиатрии (NCNP), расположенном в пригороде Токио. Это стало возможным благодаря гранту Фонда Мацумаэ на проведение исследования, и эти три месяца были посвящены реализации проекта, направленного на изучение путей создания централизованной системы диагностики мышечных заболеваний в Японии с целью применения этого опыта в Казахстане.

NCNP основан в 1986 году и стал одним из шести национальных центров в Японии. Он уникален в своем роде и его называют "Единственный в мире цветок". Основной концепцией данного центра является совместное проведение исследований и разработок между больницей и научно-исследовательскими институтами. Целью этих исследований и разработок является лечение психических, неврологических, мышечных заболеваний и нарушений развития. Кроме того, центр стремится предоставлять передовое медицинское обслуживание, основанное на проведенных исследованиях, и способствовать распространению стандартов высококачественного медицинского обслуживания как внутри страны, так и в других регионах Азии.

NCNP функционирует как общенациональный специализированный центр по мышечным заболеваниям, и примерно 80% образцов материала для биопсии мышц отправляются туда со всей Японии в диагностических целях. Для постановки диагноза центр NCNP проводит полный набор гистохимических и иммуногистохимических исследований практически во всех случаях. Это позволяет обеспечить точную патологическую диагностику. Кроме того, применяется генетический анализ с использованием технологии секвенирования следующего поколения, что дополняет процесс диагностики и позволяет получить дополнительную информацию о генетических особенностях пациентов. Централизованная система диагностики редких заболеваний, включая мышечные заболевания, является наиболее эффективным подходом, что подтверждается наличием таких центров в большинстве развитых стран. Больница NCNP обслуживает наибольшее число пациентов с нервно-мышечными заболеваниями в Японии. Департамент нервно-мышечных исследований, входящий в состав NCNP, является наилучшим местом для изучения организации медицинского обслуживания пациентов с такими заболеваниями.

Лучший способ поделиться опытом и знаниями — показать сложившуюся врачебную практику. Разработанный в NCNP систематический подход к комплексной оценке случаев нервно-мышечных заболеваний послужил основой для создания данной подборки случаев. Она

направлена на демонстрацию и анализ примера надлежащей исследовательской и клинической практики на примере конкретных случаев. Я искренне надеюсь, что данная подборка случаев из практики сможет послужить важным руководством при внедрении нервно-мышечных исследований и надлежащей клинической практики в Казахстане. Кроме того, она может стать ценным учебным материалом для медицинских специалистов, обогащая их знания и навыки в данной области.

Клинические данные, включая иллюстрации к результатам биопсии, получены из Национального центра неврологии и психиатрии. Я благодарю директора департамента нервно-мышечных исследований проф. Итидзо Нишино, научных сотрудников Юшихико Сайто, Юкако Нисимори, Нобуюки Юра, Хаято Уне, Вакако Есиоко и других коллег за предоставление мне всей необходимой информации. Хочу выразить особую признательность сотрудникам департамента нервно-мышечных исследований за содействие в моей работе. Также я благодарна коллегам-клиницистам доктору Юко Симидзу-Мотохаши, доктору Мадоке Мори и доктору Хирофуми Комаки, генеральному директору Центра трансляционной медицины и директору Центра мышечных заболеваний, которые также делились со мной своими знаниями и демонстрировали практический клинический подход. Я хотела бы выразить свое глубокое уважение почетному сотруднику департамента нервно-мышечных исследований профессору Икуя Нонака, выдающемуся детскому неврологу и одному из первопроходцев в области нервно-мышечных исследований, который начал разработку этого системного подхода.

Благодаря им, я смогла изучить не только основные подходы к исследованию мышечной патологии, но и преимущества комплексного подхода к оценке нервно-мышечных заболеваний.

Введение:

Мышечные заболевания — это группа редких, но гетерогенных нарушений. Данные заболевания могут проявиться как в младенчестве, так и в пожилом возрасте. Многие из этих заболеваний являются потенциально опасными для жизни и характеризуются прогрессирующим течением. Это область медицины, требующая высокой специализации, где необходимы особые знания и обширный опыт для успешной работы. Однако фактически многие медицинские специалисты в разных странах мира не обладают достаточными знаниями о нервно-мышечных заболеваниях, что может приводить к неправильной диагностике и назначению ненадлежащего лечения. В Казахстане сейчас это является актуальной проблемой, так как наблюдается рост числа пациентов с мышечными заболеваниями, при этом врачи зачастую плохо осведомлены о многих редких заболеваниях. Многие пациенты сталкиваются с неправильной постановкой диагноза, включая случаи, когда церебральному параличу приписывается неверное определение, а лечение проводится с излишней агрессивностью. В Казахстане недавно были приняты международные рекомендации по диагностике и лечению мышечной дистрофии Дюшена и спинальной мышечной атрофии. Это позволило улучшить уровень предоставляемых пациентам медицинских услуг, включая гормональную терапию, респираторную и нутритивную поддержку. При этом диагностика других видов мышечных заболеваний в Казахстане всё еще либо очень слабая, либо полностью отсутствует. Это связано с ограниченными знаниями и неимением специализированной системы медицинского обслуживания пациентов с нервно-мышечными заболеваниями в стране. Надлежащая диагностика и лечение такого рода редких заболеваний в основном зависят от развития научных знаний и разработки новых терапевтических методов. Важно отметить, что статус некоторых из этих заболеваний в настоящее время перешел из категории неизлечимых в категорию поддающихся лечению. Создание системы лечения мышечных заболеваний является крайне важным для обеспечения надлежащей медицинской помощи пациентам. Научно обоснованные подходы, такие как визуализация, иммуногистохимия и молекулярные исследования, играют ключевую роль в этом процессе.

Модель NCNP, с его опытом и достижениями в области нервно-мышечных заболеваний, может послужить важным примером для создания аналогичного общенационального центра в Казахстане. Модель оценки клинических случаев (сборник учебных случаев) представлена ниже. Данная подборка случаев иллюстрирует комплексный подход к анализу информации для постановки точного диагноза и выбора подходящего направления лечения при редких нервно-мышечных заболеваниях. Комплексный подход позволяет избежать диагностических ошибок и

заблуждений при определении тактики лечения. Автор считает, что эта подборка случаев могла бы служить руководством для медицинских работников в повседневной практике, а также для руководителей учреждений и органов здравоохранения по организации ухода за пациентами с редкими патологиями.

Клинический случай 1. Наследственная миопатия с ранней дыхательной недостаточностью

31 год, женщина

Основные жалобы: одышка и слабость в конечностях и шее

Семейный анамнез: в семье случаев НМЗ нет, рождена не от близкородственного брака

Состояние при обследовании: 150 см, 40 кг;

КФК 488 МЕ/л, альдолаза 7,7 МЕ/л, лактат 13,7 мг/дл; пируват 0,91 мг/дл; рН 7,3; рСО₂ 79,9 мм рт.ст., рО₂ 41,7 мм рт.ст., НСО₃ 38,2, ВЕ+11,6, ЖЕЛ 0,89 л (31,8%), ФЖЕЛ 0,89 л (31,8%)

ЭНМГ: диффузные миогенные паттерны

назначены дыхательная поддержка, пероральные стероиды

История болезни

Схема 1.

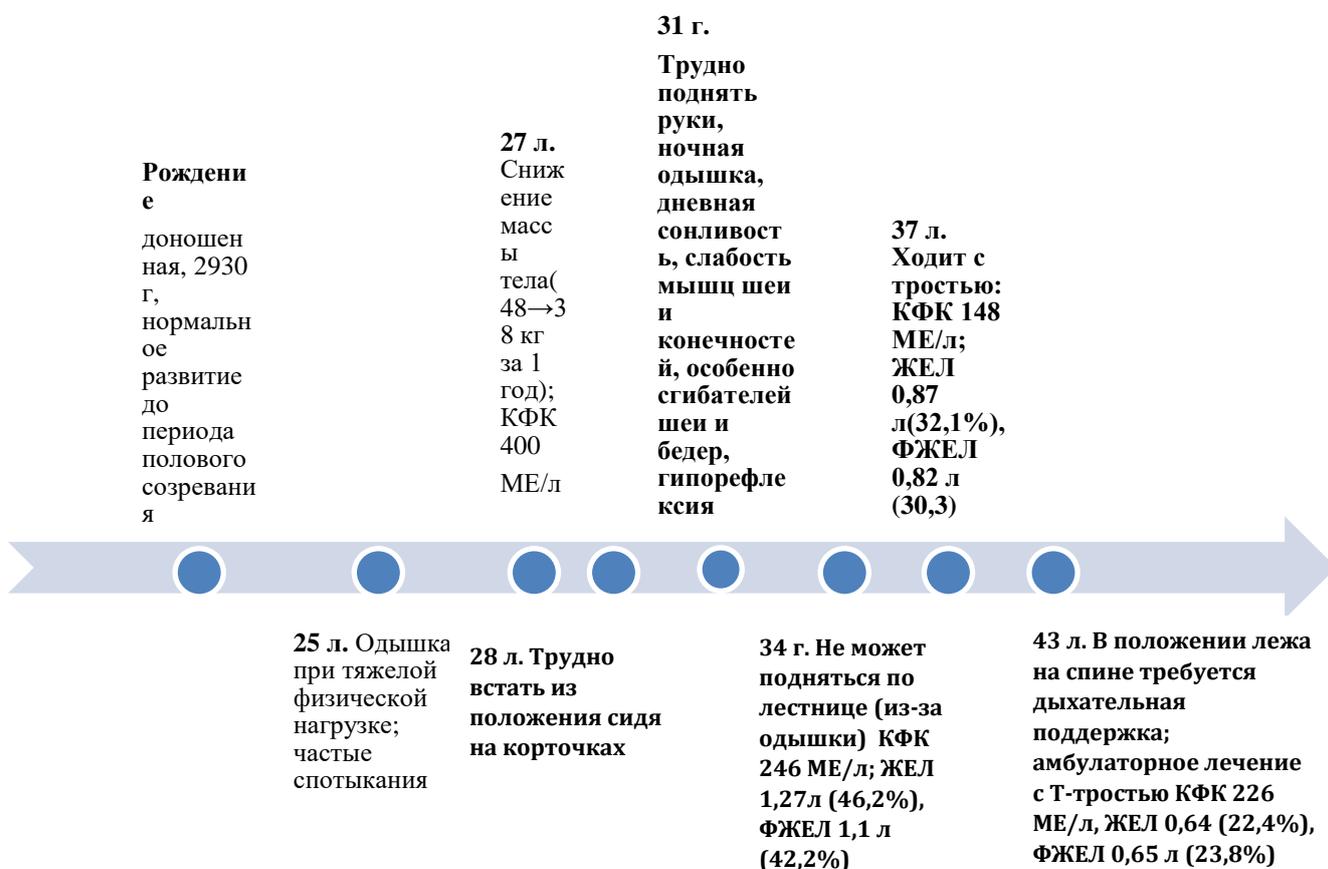


Таблица 1. Основные выводы после анализа анамнеза

Основные выводы, согласно анамнеза	Подозрение на
Одышка и мышечная слабость	Миопатия
с 25 лет→31 год→43 года	Миастения
(постепенно увеличивается)	Митохондриальную патологию
Потеря массы тела	
Слабость сгибателей шеи и бедер	
Гипорефлексия	
Уровень КФК слегка повышен (максимум 488 МЕ/л)	
Дыхательная недостаточность: уровень лактата повышен 13,7 мг/дл; ВЕ +11,6; рН 7,3; рСО ₂ 79,9 мм рт.ст., рО ₂ 41,7 мм рт.ст., НСО ₃ 38,2, ЖЕЛ 0,89 л (31,8%)	

Результаты после проведения биопсии мышц (рис.1)

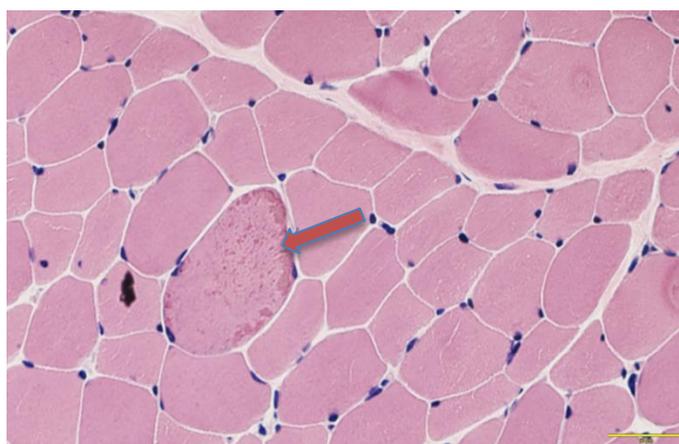


Рис.1.1. При окрашивании Н&Е: вариации типов волокон от слабых до умеренных. Эндомизиальный фиброз не наблюдается; некротических и рассеянных базофильных волокон не выявлено, одно волокно с мембранными включениями

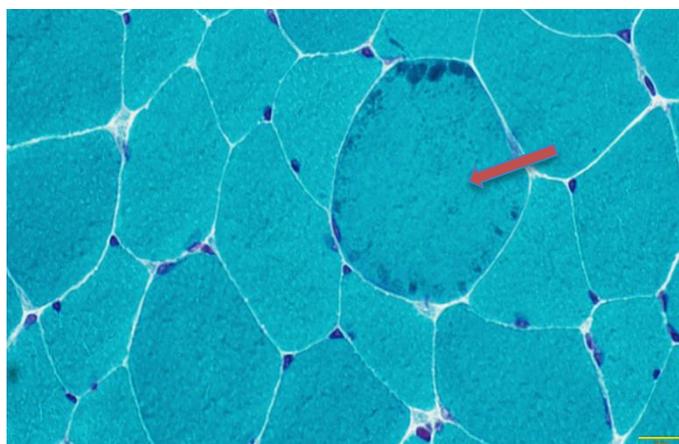


Рис.1.2. При окрашивании mGT: на периферии волокна наблюдаются цитоплазматические тельца, RRF не наблюдается.

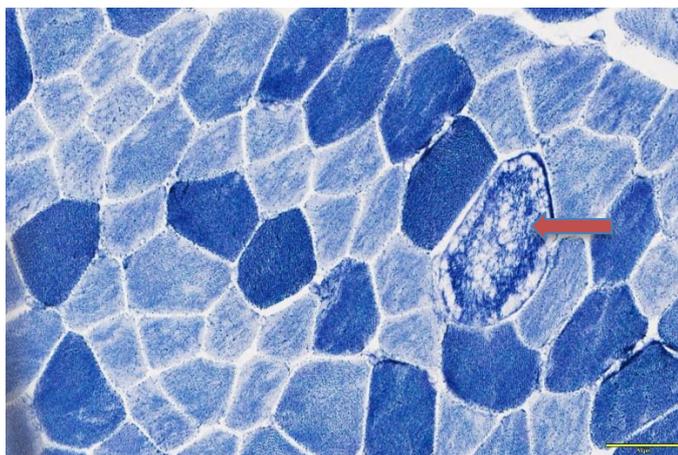


Рис.1.3. При окрашивании NADH: межмиофибрилярная сеть нарушена в некоторых волокнах

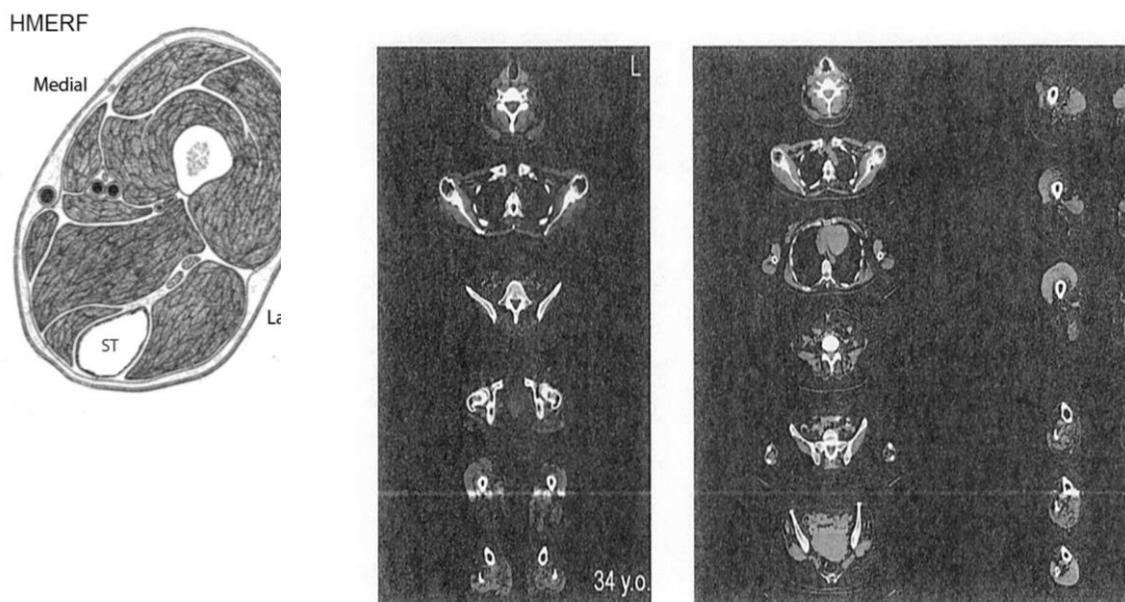
Интерпритация патологических находок

Миопатические изменения с:

1. Изменением размера волокон от слабого до умеренного
2. Регенерирующие волокна, некоторое количество
3. **Волокно с кольцевидными цитоплазматическими тельцами, одно**
4. Преобладание волокон типа 1 и волокон типа 2С, некоторое количество
5. Атрофия волокон типа 2, легкая или умеренная

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о миопатическом процессе, кроме того, наблюдается одно волокно с включениями.

Рис.1.4. Данные визуализации мышц пациента в сравнении с эталонной схемой.



**Резюме комплексного анализа всех полученных результатов
данного клинического случая:**

Одышка и мышечная слабость

от 25 лет→31 год→43 года (постепенно увеличивается)

Потеря массы тела

Слабость сгибателей шеи и бедер

Гипорефлексия

Уровень КФК слегка повышен (максимум 488 МЕ/л)

Дыхательная недостаточность: уровень лактата повышен на 13,7 мг/дл; ВЕ +11,6; рН 7,3; рСО₂ 79,9 мм рт.ст., рО₂ 41,7 мм рт.ст., НСО₃ 38,2, ЖЕЛ 0,89 л (31,8%)

Включения цитоплазматических телец (волокно с кольцевидными цитоплазматическими тельцами)

МРТ: поражение полусухожильных, портняжных и тонких мышц

Все приведенные выше данные указывают на наследственную миопатию с ранней дыхательной недостаточностью (HMERF).

Литературная справка:

Ларс Эдстрем и его коллеги описали HMERF в 1990 году.

Работа авторов включала данные 16 пациентов из 7 шведских семей, у которых наблюдались следующие клинические и лабораторные признаки:

- 1) дыхательная недостаточность, часто развивающаяся подостро и часто являющаяся симптомом в начале заболевания;
- 2) конечностно-поясное распределение мышечной слабости, сопровождающееся слабостью разгибателей стопы и сгибателей шеи;
- 3) результаты электромиографии, указывающие на миопатию и нормальный или слегка повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови;
- 4) отсутствие нейропатии и поражения сердца;
- 5) аутосомно-доминантный способ наследования заболевания, с манифестацией в возрасте от 10 до 50 лет.

При биопсии мышц отличительным признаком HMERF являлось наличие контурированных "бляшек", которые были эозинофильными при окрашивании гематоксилином и эозином и приобретали красный, фиолетовый или темно-зеленый цвет при окрашивании трихромом по Гомори.

Несколько других случаев классифицировались как миопатия с цитоплазматическими тельцами (СВМ) и дыхательной недостаточностью, но никаких генетических данных по этим пациентам опубликовано не было [1].

Результаты визуализации мышц

Раннее вовлечение в патологический процесс: полусухожильной мышцы и наружной запирательной мышцы

Относительное поражение: двуглавой мышцы бедра и полуперепончатой мышцы.

Другие наиболее пораженные мышцы: подвздошно-поясничная, тонкая мышца, передние мышцы ног и, особенно, подколенная.

Примечательно, что в этом первом исследовании авторы уже выдвинули гипотезу об использовании МРТ для выявления новых семей или спорадических случаев с HMERF и обследования малосимптомных пациентов с последующим наблюдением респираторной функции [2,3].

Результаты молекулярно-генетических исследований

1. В ходе исследований было выдвинуто предположение о том, что титин может служить одним из ключевых факторов, так как отмечалась косегрегация одного-единственного изменения в титине и данного заболевания.

2. Титин на самом деле является самым крупным белком в клетках человека и в природе. Титин содержит 364 экзона.

3. В связи с этим он примерно в 8 раз больше, чем дистрофин-ген МДД.

4. Титин является структурным белком.

Заключение:

1. Наличие **цитоплазматических телец, раннее поражение органов дыхания и отсутствие кардиомиопатии** указывает на **наследственную миопатию с ранней дыхательной недостаточностью.**
2. Цитоплазматические тельца по-прежнему являются наиболее полезным патологическим симптомом, требующим проведения генетического тестирования на наличие HMERF, но не других миофибриллярных миопатий.
3. Клиницисты должны исключить другие заболевания с такими же симптомами, которые могут проявляться в виде выраженного поражения органов дыхания у ходячих пациентов, такие как врожденные миопатии, поздняя немалиновая миопатия, дефицит кислой мальтазы, воспалительные миопатии (миопатия с анти-Jo-1-антителами), мышечные дистрофии, вызванные мутациями гена ламина А/С и, в меньшей степени, саркогликанопатии, LGMD2A и LGMD2I.
4. Рекомендательный алгоритм молекулярной диагностики включает в себя, как минимум, секвенирование 344 экзона титина в подозрительных случаях.

Клинический случай 2: Миопатия с мутацией LMNA

Мальчик, 1 год 6 месяцев

Основная жалоба: неспособность ходить в 1 год 6 месяцев

История заболевания: родился на 38 неделе беременности без каких-либо осложнений. Масса тела составляла 2880 граммов. При медицинском осмотре в 1 год 6 месяцев было отмечено, что ребенок не способен передвигаться самостоятельно.

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний в семье нет, рожден не от близкородственного брака

Медицинский осмотр: Мышечной слабости нет. Нормальный мышечный тонус.

Данные лабораторных исследований: КФК: 1072 МЕ/л (в норме: 51-197)

ЭКГ: нормальная

Иммуногистохимия мышц: все в норме, включая дистрофин, саркогликаны, альфа-дистрогликан, ламинин 2, кавеолин-3, дисферлин, коллаген VI и эмерин.

Основные выводы после анализа анамнеза: задержка развития (не амбулаторный в 1 год 6 месяцев) и повышенный уровень КФК 1072 МЕ/л (в норме 51-197)

Таблица 2.1. Интерпретация уровня повышения КФК

Уровень креатинкиназы	
Нормальный или умеренно повышенный (в 2-5 раз выше нормы)	Врожденные миопатии; EDMD с мутациями ламина A/C; нейрогенные нарушения (СМА3); митохондриальные миопатии; воспалительные миопатии
Умеренно повышенный (в 5-10 раз выше нормы)	Многие миопатии и дистрофии, воспалительные миопатии
Очень высокий (более чем в 50 раз выше нормы)	МДД/МДБ, дисферлинопатия, кальпаинопатия, ген ANO5, иногда при воспалительных миопатиях

Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.2)

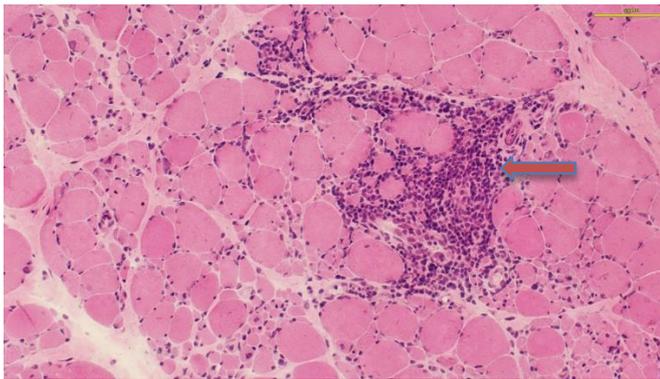


Рис.2.1. При окрашивании Н&Е: выраженная вариабельность размера волокон, наблюдается умеренный эндомизиальный фиброз. Инфильтрация мононуклеарными клетками наблюдается в эндомизии, только в одном пучке (красная стрелка). У некоторых волокон наблюдаются централизованные ядра.

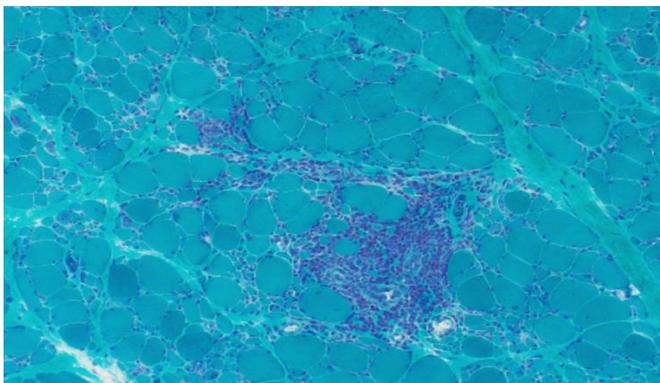


Рис.2.2. При окрашивании mGT: разорванных красных мышечных волокон (RRF), немалиновых палочек и вакуолей в оправе не наблюдается.

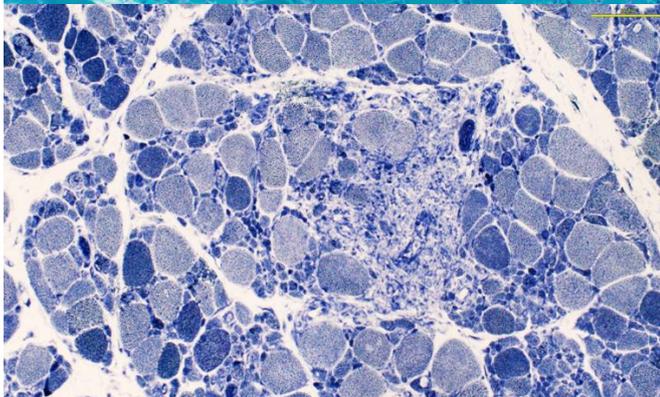


Рис.2.3. При окрашивании NADH: межмиофибрилярные сети хорошо организованы, за исключением атрофированных волокон



Рис.2.4. При окрашивании ALK: активность фермента повышается главным образом в регенерирующих волокнах

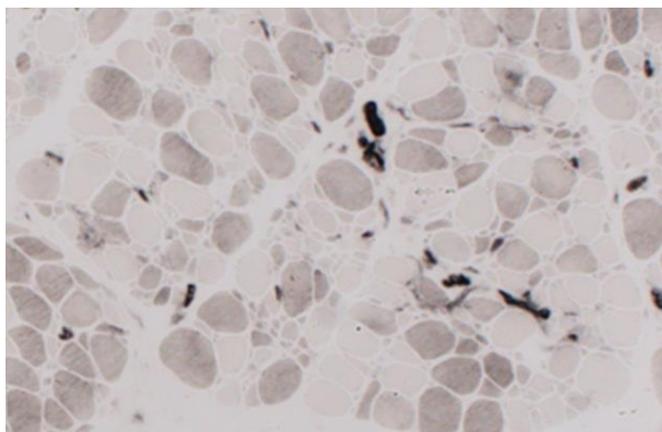


Рис.2.5. При окрашивании АТФ: волокна типа 1 и 2 одинакового размера.

Интерпретация патологических находок:

Неспецифические изменения с:

1. Изменением размера волокна, выраженное
2. Наблюдается инфильтрация мононуклеарными клетками
3. Эндомизиальный фиброз легкой степени
4. Волокна с внутренними ядрами, некоторое количество

Данные результаты биопсии свидетельствуют о хронической мышечной патологии. Следует исключить вероятность воспалительной миопатии, учитывая наличие инфильтрации мононуклеарными клетками [4]. Также рекомендуется генетический анализ для определения мутации гена LMNA.

Литературная справка:

Ламинопатии относятся к редким наследственным заболеваниям человека.

Наиболее частыми являются мутации в гене LMNA, который кодирует два белка: ламин А и ламин С. Они отвечают за поддержание формы ядра, устойчивость к механическим воздействиям и регуляцию клеточного цикла посредством их взаимодействия с хроматином и факторами транскрипции.

Варианты в гене LMNA, кодирующем ламин А/С, являются причиной роста случаев заболеваний.

Нарушения, связанные с LMNA, имеют разнообразную фенотипическую экспрессию: описано более 15 синдромов, относящихся к пяти фенотипическим группам [5,6]:

- Мышечные дистрофии,
- Нейропатии,
- Кардиомиопатии,
- Липодистрофии
- Прогероидные синдромы.

Также сообщается о перекрывающихся фенотипах.

Ламинапатии — мышечные дистрофии [7,8,9]
Врожденные мышечные дистрофии, связанные с белками ядерной мембраны

Схема 2. Классификация ламинапатий



Проявляется при рождении и классифицируется как врожденная мышечная дистрофия.

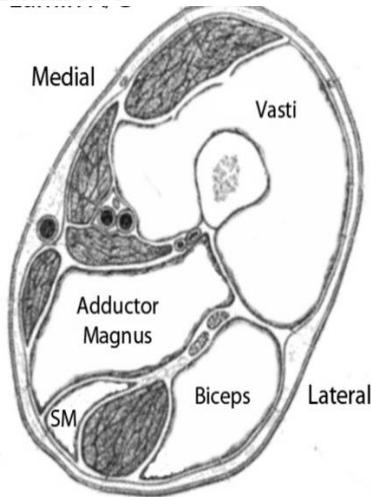
Может наблюдаться быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, и как правило, развиваются ригидность позвоночника и сколиоз. Слабость мышц шеи, приводящая к симптому "падающей головы", также может быть признаком мутаций ламина А/С, хотя и не специфичным.

Небольшое или умеренное повышение уровня КФК в сыворотке крови.

Мышечные патологии разнообразны и могут быть легкими. Могут присутствовать такие признаки, как изменение размера волокон и увеличение соединительной ткани, воспаление, некроз и регенерация. Иммуногистохимических отклонений в сарколеммальных белках или ядерных белках не наблюдается. Но результат теста на HLA-ABC положительный, как бывает в случае с миозитом (ИОНМ) [10].

Рис.2.6. Результаты МРТ мышц при EDMD
[\[https://neuromuscular.wustl.edu\]](https://neuromuscular.wustl.edu)

Ламин А/С



LGMD IB; EDMD2

Вовлечение мышц туловища

Часто: параспинальные (многораздельная мышца и длиннейшая мышца)

Нечасто: абдоминальные

Вовлечение мышц таза

Часто: малая ягодичная мышца и средняя ягодичная мышца

Нечасто: поясничная мышца

Вовлечение мышц бедра

Часто: задние: большая приводящая мышца бедра

Нечасто: портняжная мышца, тонкая мышца

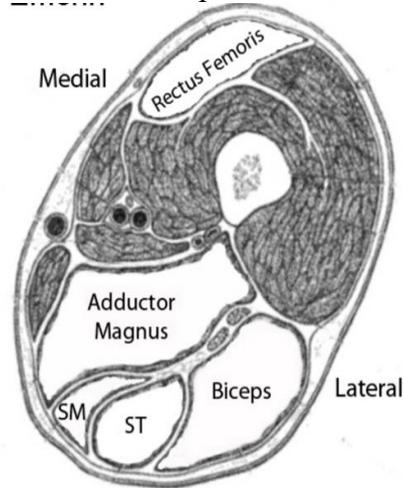
Гипертрофированные: прямая мышца бедра

Вовлечение мышц ног часто и на раннем этапе: икроножная мышца, медиальная

Часто: икроножная мышца, латеральная, камбаловидная мышца

Нечасто: передне-латеральная, в меньшей степени, чем при EDMD1

Рис.2.7. Эмерин



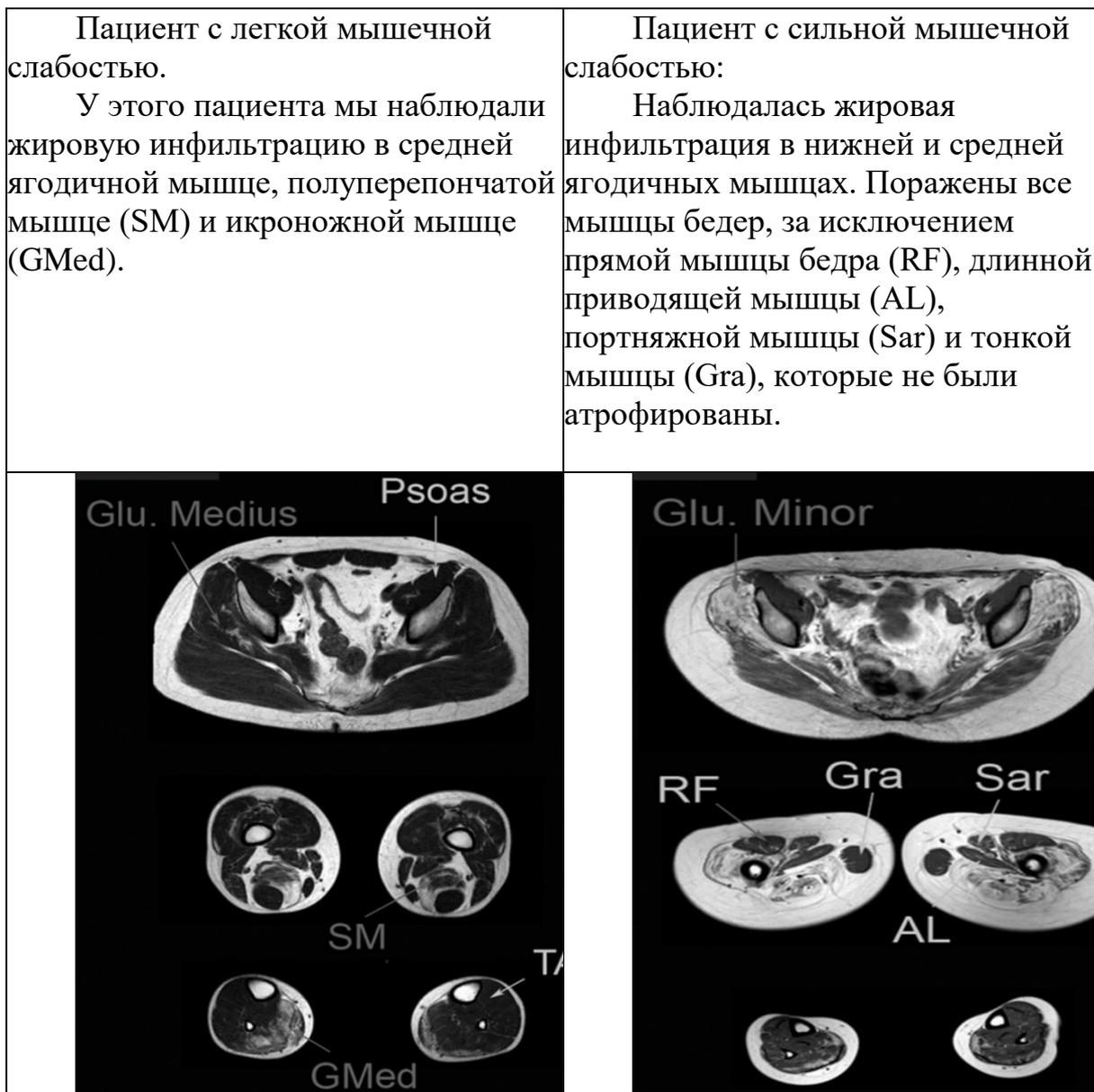
EDMD1

Вовлечение мышц туловища околопозвоночные мышцы, ягодичная мышца

Вовлечение мышц бедра четырехглавая мышца, полусухожильная мышца, полуперепончатая мышца, двухглавая мышца бедра, большая приводящая мышца

Вовлечение мышц ног камбаловидная мышца, икроножная мышца, малоберцовая мышца

Рис.2.8. МРТ мышц двух пациентов с мутациями в гене LMNA [11]



Заключение:

Мышечные дистрофии с мутациями в гене LMNA различаются по возрасту манифестации мышечных симптомов, степени выраженности контрактур суставов, если таковые имеются, а также тяжести и скорости прогрессирования и топологией атрофии и слабости мышц.

Все они имеют общую черту, а именно, вызывают угрожающее жизни заболевание сердца, характеризующееся нарушениями проводимости и/или ритма, связанными с дилатационной кардиомиопатией, что приводит к высокой частоте случаев внезапной сердечной смерти*.

Мутацию в гене LMNA следует учитывать у пациентов с миопатией и воспалительными изменениями в младенческом возрасте. Это может помочь избежать угрожающих жизни явлений, связанных с ламинопатией.

В настоящее время у нас недостаточно свидетельств в пользу того, что терапия стероидами может привести к некоторому улучшению двигательной функции.

Основная клиническая проблема, связанная с LMNA, заключается в фенотипах, которые индуцируют риск внезапной сердечной смерти вследствие злокачественной аритмии.

Трансплантация сердца продлевает продолжительность жизни. Поэтому при ламинопатиях рекомендуется раннее направление на трансплантацию сердца.

Ламинопатии часто проявляются в виде фибрилляции предсердий и других предсердных аритмий. Они сопряжены с высоким риском инсульта и других кардиоэмболических осложнений, поэтому требуют систематического приема антикоагулянтов в терапевтических целях, вне зависимости от оценки по шкале CHADS-VASC [12,13,14].

Клинический случай 3. Проксимальная миопатия (врожденная мышечная дистрофия или воспалительная миопатия)

Девушка, 16 лет

Основная жалоба: нарушение походки

Анамнез: неотягощенный

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний в семье нет

Медицинский осмотр: выраженная, преимущественно проксимальная мышечная слабость и атрофия, за исключением мышц лица. Сила дистальных мышц в пределах нормы. Гипертрофии или атрофии икроножных мышц не наблюдалось. Симптом Говерса положительный. Походка «утиная» или миопатическая. Сухожильные рефлексы снижены. Дисфагии или дизартрии не наблюдалось.

Данные лабораторных исследований: КФК 7930 МЕ/л (норма 45-163)

Аутоантитела: Jo-1 (-), ANA (-)

ЭМГ: Раннее рекрутирование, фибрилляция и положительные острые волны, полифазные единицы с низкой амплитудой волны. CRD в некоторых мышцах.

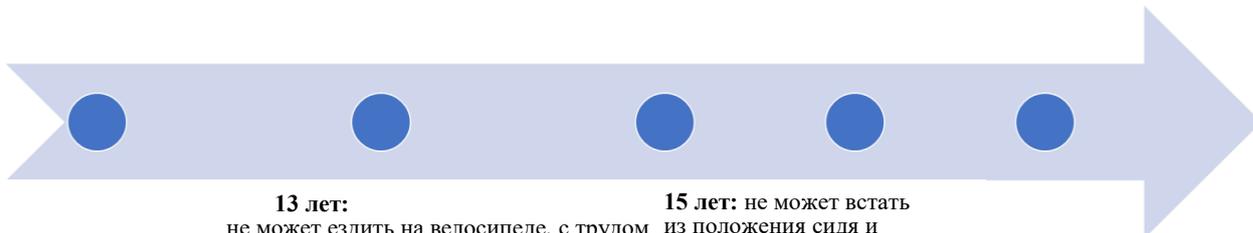
ЭКГ: нормальная

Таблица 3.1. История болезни

8 лет:
медленный бегун

14 лет: нужны поручни для
подъема по лестнице

16 лет: не может
подниматься по лестнице и
ходить без посторонней
помощи



13 лет:
не может ездить на велосипеде, с трудом
поднимается по лестнице, **КФК 10 000**.
Биопсия мышц: некроз и
регенерация, интерстициальный фиброз,
изменение размера волокон, в результате
чего ставится диагноз **мышечная
дистрофия**

15 лет: не может встать
из положения сидя и
повернуть тело в постели

Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.3)

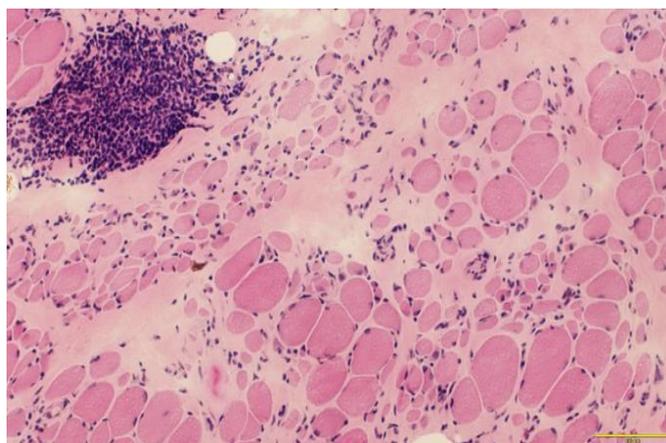


Рис.3.1. При окрашивании Н&Е: наблюдаются выраженные различия в размере волокон от 20 до 100 микрон в диаметре. Некротические и регенерирующие волокна рассеяны. У некоторых волокон имеются внутренние ядра. Наблюдается умеренный эндомизиальный фиброз. Наблюдается инфильтрация жировой ткани

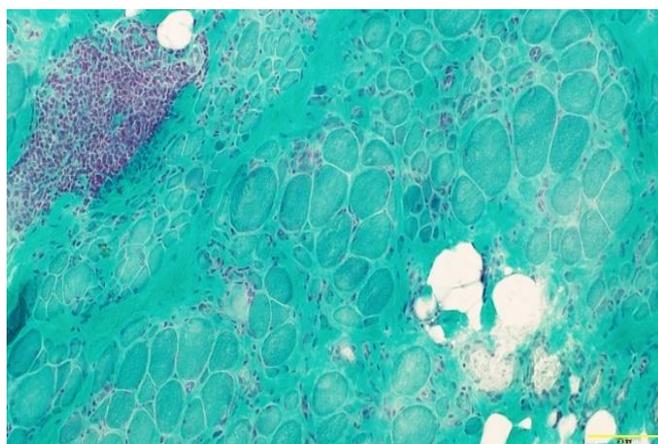


Рис.3.2. При окрашивании mGT: разорванных красных мышечных волокон (RRF), немалиновых палочек и вакуолей в оправе не наблюдается. Наблюдается хорошая миелинизация периферического нерва

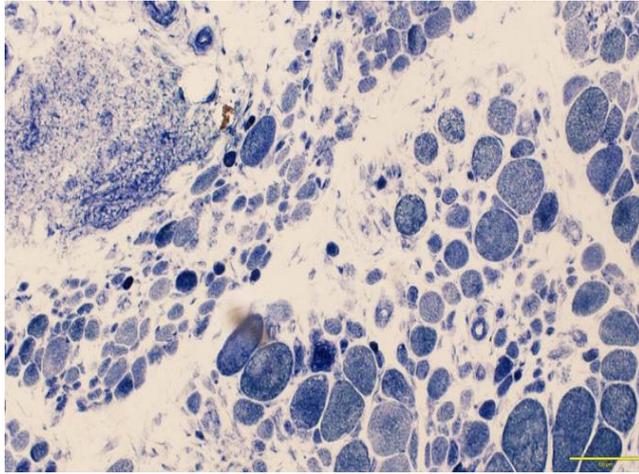


Рис.3.3. При окрашивании NADH-TR: межмиофибрилярные сети слегка нарушены, внешний вид волокон типа 1 напоминает изъеденное молью волокно (moth-eaten appearance).

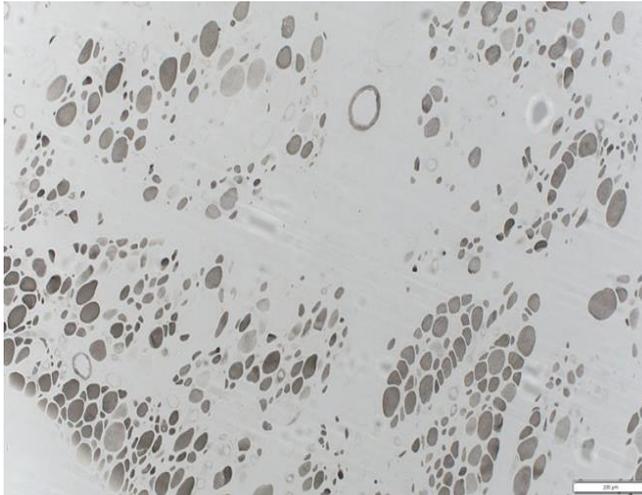


Рис.3.4. При окрашивании АТФазой: группировка типов волокон не наблюдается. Волокна типа 2С, рассеянные, наблюдается выраженная атрофия волокон типа 2

Иммуногистохимия

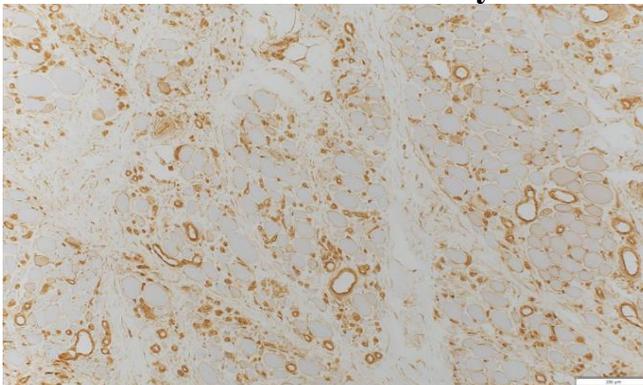


Рис.3.5. HLA-ABC: положительный

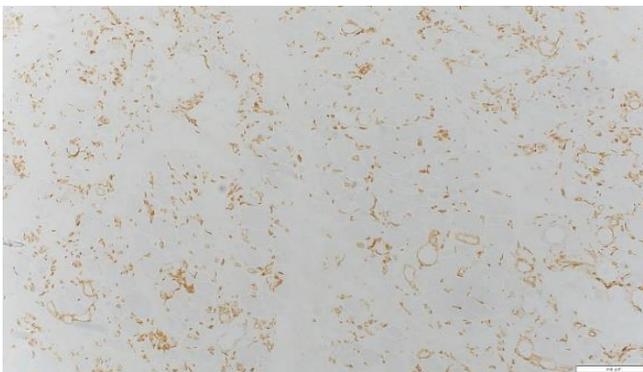


Рис.3.6. HLA-DR: отрицательный

Интерпретация патологических находок:

Миопатические изменения с:

1. Выраженным изменением размера волокон
2. Рассеянными некротическими и регенерирующими волокнами
3. Некоторым количеством волокон с централизованным расположением ядра
4. Умеренным эндомизальным фиброзом
5. Выраженным количеством волокон типа 2С

Приведенные выше данные указывают на хронические миопатические изменения с процессами некроза и регенерации. При иммуногистохимии (ИГХ) результат теста на HLA-ABC положительный, а на HLA-DR — отрицательный. Необходимо проверить антитела, специфические для миозита **HMGCR(+)** ИОНМ — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Схема 3.1. Почему важно знать точный диагноз в данном конкретном случае?



Таблица 3.2. Дифференциальная диагностика данного случая

	За	Против
Мышечная дистрофия	Нарушение походки, мышечная слабость, положительный симптом Говерса. «Утинная» походка, снижение сухожильных рефлексов, КФК 10,000-7,930 МЕ/л; Аутоантитела: Jo-1 (-), ANA (-) Биопсия мышц: некроз и регенерация, интерстициальный фиброз, изменение размера волокон	Мышцы лица не затронуты. Гипертрофии или атрофии икроножных мышц не наблюдалось.
Воспалительная миопатия (миозит)	Нарушение походки, выраженная мышечная слабость, преимущественно проксимальных мышц, и атрофия, положительный симптом Говерса, «утиная» походка. Сухожильные рефлексы снижены. КФК 10 000-7 930 МЕ/л; Биопсия мышц: некроз и регенерация, интерстициальный фиброз, изменение размера волокон, некоторые волокна с центрированными ядрами	Дисфагии или дизартрии нет. Аутоантитела: Jo-1 (-), ANA (-)

Литературная справка

Схема 3.2 Алгоритм диагностики проксимальных миопатий [15]

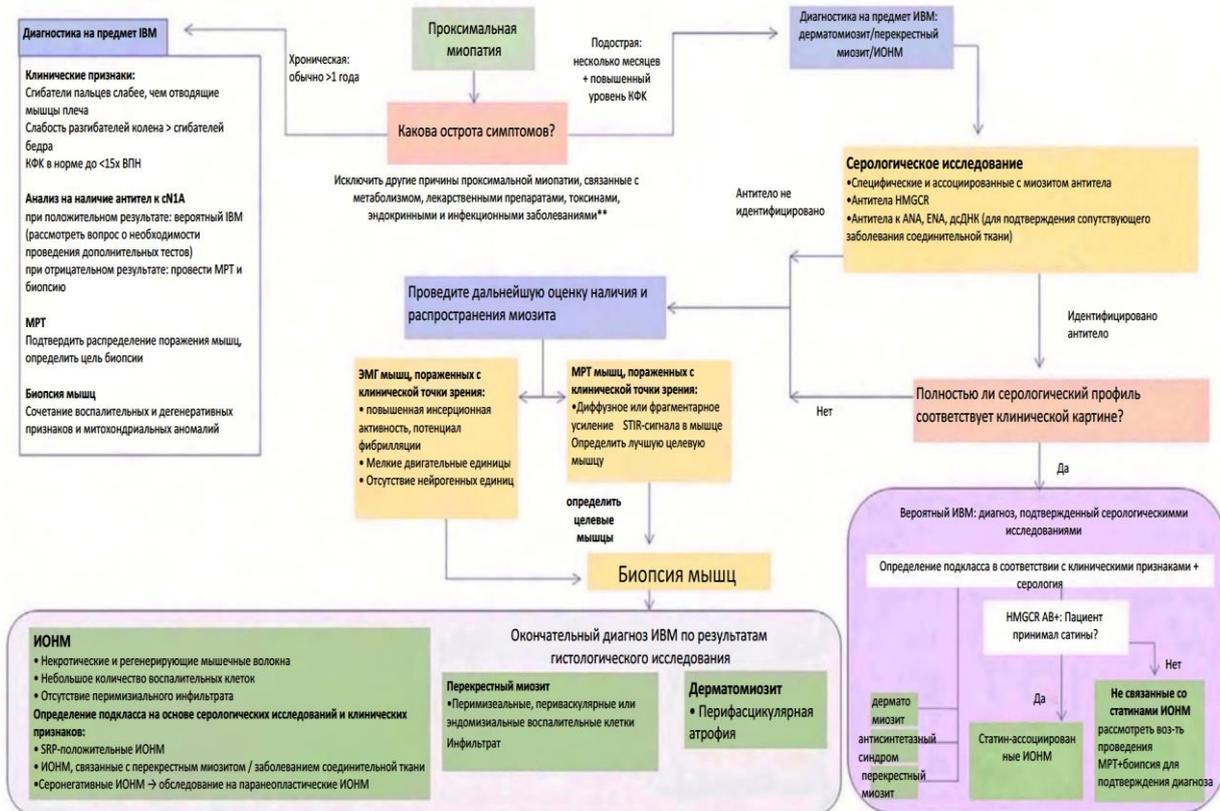


Таблица 3.3. Клинико-патологические характеристики основных подгрупп идиопатических воспалительных миопатий [16]

Подгруппа ИВМ	Ассоциированное антитело	Клинические признаки и связанные с ними гаплотип(-ы) HLA	Патологические признаки				Примечание	
			Гистологические признаки	Имуногистохимические признаки				
				HLA-ABC	HLA-DR	C5b-9		
Дерматомиозит (ДМ)	Анти-TIF-1-γ	Рак-ассоциированный миозит (>39 лет) Тяжелая кожная эритема HLA-DQB1*02:01 (юношеский дерматомиозит) HLA-DQB1*02:02 (взрослые)	Перифасцикулярная атрофия, выколотые вакуоли незначительный лимфоцитарный инфильтрат			-/+	Капилляры +++ Сарколемма +	Типичное поражение кожи при ДМ: Признак Готтрона, папулы Готтрона, гелиотропная сыпь Бледность, вызванная перифасцикулярной ЦОГ может присутствовать при всех ДМ, менее выражена при анти-MDA5 При всех ДМ отмечается положительный результат анализа на МхА в саркоплазматических участках
	Анти-Mi-2	Выраженное поражение мышц HLA-DRB1*07:01 HLA-DRB1*03:02	перифасцикулярная атрофия, перифасцикулярный некроз, перимизиальная соединительная ткань, фрагментация, перифасцикулярная щелочная фосфатаза, могут присутствовать В-клетки и кластеры В-клеток			+ -/+	Сарколемма +++ капилляры +/-	
	Анти-NXP-2	Юношеский дерматомиозит, дерматомиозит без дерматита (DMSD), рак-ассоциированный миозит, кальциноз, ишемия мышц, отек кожи	Микроинфаркт			-/+ -/+	Капилляры ++ Сарколемма +	
	Анти-MDA5	амиопатический дерматомиозит, быстро прогрессирующее (фатальный)-ИЗЛ у 1/3 пациентов, изъязвление слизистой оболочки, пальмарные папулы, нерубцующая алопеция, панникулит HLA-DRB1*01:01	Не перифасцикулярная атрофия			-/+ -/+	Капилляры + Сарколемма +/-	

		HLA-DRB1 *04:05 HLA-DRB1 *12:02						
	Анти-SAE	ИЗЛ	Перифасцикулярная атрофия	+	-/+	Капилляры		
Антисинтетазный синдром	Анти-Jo-1	Миозит >ИЗЛ HLA-B*08:01 HLA-DRB1*03:01	Некроз и регенерация миофибрина, перифасцикулярный некроз, перимизиальная соединительная ткань, фрагментация, перифасцикулярная щелочная фосфатаза, ^w			Сарколемма	Антисинтетазный синдром: различные комбинации: ИЗЛ, феномена Рейно, рук механика, поражения суставов, лихорадки	
	Анти-PL-7	ИЗЛ >миозит			+	(ПФ)	Сарколемма	
	Анти-PL-12	ИЗЛ >миозит			-/+	+	(ПФ)	Сарколемма
	Анти-OJ	Тяжелое поражение мышц на ранней стадии			+	+	(ПФ)	Сарколемма
ИОНМ	Анти-SRP	Риск поражения сердца HLA-DRB1 *08:03	Некроз и регенерация мышечных волокон, рассеянное воспаление (макрофаги лимфоциты)		-/+		Сарколемма	ИОНМ: p62 диффузные мелкие точки
	Анти-HMGCR	Рак-ассоциированный миозит? HLA-DRB1 *07:01 (юношеский) HLA-DRB1 *11:01 (взрослый)			-/+		Сарколемма	
	Серонегативный ИОНМ	Рак-ассоциированный миозит			-/+	-/+	Сарколемма	
IBM	Anti-cN1A?	Часто асимметричная слабость, разгибатели колена, сгибатели пальцев >45 лет (в более молодом возрасте при вирусно-ассоциированном IBM) HLA-DRB1*03:01 HLA *08:01	Н&Е: лимфоцитарная инвазия в эндомизии и некротических волокнах mGT: вакуоли в опрве ЦОГ: ЦОГ-отрицательные волокна Тубулофиламенты в вакуолях и/или в ядрах		-/+	-/+	+/-	p62 дискретный субсарколеммальный, перивакуолярная область CD8 эндомизиальный, инвазия некротическими волокнами Высокодифференцированные Т-клетки

Иммунноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ) [17,18,19]

Согласно выводам по ИОНМ, сделанным в рамках международного семинара, проводившегося Европейским нейромышечным центром (ENMC) в 2016 году, ИОНМ подразделяется на три подгруппы в соответствии с выявленными антителами:

1. ИОНМ, ассоциированная с антителами к частицам распознавания сигналов (SRP)
2. ИОНМ, ассоциированная с антителами к 3-гидрокси-3-метилглюарил-кофермент А редуктазе (HMGCR),
3. Серонегативная ИОНМ

ИОНМ может поражать людей разного возраста

У детей заболевание может прогрессировать медленно и обладать признаками, присущими мышечной дистрофии; самый ранний возраст манифестации ИОНМ составляет 10 месяцев у пациента с положительным тестом на антитела к HMGCR

Схема 3.3. Алгоритм лечения идиопатического воспалительного миозита[20]



Заключение:

Идиопатический воспалительный миозит (ИВМ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, поражающих мышцы и приводящих к значительной инвалидизации.

Для определения класса ИВМ все чаще используется серологическое исследование, которое также дополняет клиническую картину, помогая понять взаимосвязь между заболеваниями (злокачественность, дополнительные характеристики мышц) и составить прогноз.

Преднизолон и ритуксимаб по-прежнему лежат в основе иммунотерапии, но в настоящее время проводятся многообещающие испытания по изучению новых методов лечения заболеваний, не поддающихся лечению*.

Тем временем появляется все больше свидетельств в пользу применения ВВИГ и ритуксимаба при ИОНМ, а также мультимодальной терапии у пациентов с быстро прогрессирующим MDA5 дерматомиозитом.

Также продолжается исследование методов лечения миозита с тельцами-включениями(IBM), в рамках которого проводятся многообещающие испытания.

Клинический случай 4. Врожденная миопатия

Мальчик, 1 год 6 месяцев

Основная жалоба: общая мышечная слабость и гипотония

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний в семье нет не от близкородственного брака. У пациента есть здоровый брат.

История развития: следит глазами с 3 месяцев, других этапов развития, включая удержание головы не достигнуто.

Медицинский осмотр (в возрасте 1 года 3 месяцев): рост 60 см, вес 3460 г, окружность головы 41,5 см. Выраженная общая мышечная гипотония, слабость и атрофия. Также наблюдалось поражение мышц лица и высокое аркообразное небо. Все глубокие сухожильные рефлексы отсутствовали.

Данные лабораторных исследований: КФК 439 МЕ/л (в норме: 62-287), АСТ 58, АЛТ 28, ЛДГ 385, лактат 8,3 (в норме 3-17), пируват 0,40 (в норме 0,30-0,94)

ЭМГ: миопатические изменения

Компьютерная томография мышц: общая атрофия

МРТ головного мозга: интенсивный сигнал на T2 в перивентрикулярной области.

Таблица 4.1. История заболевания

Недоношенный ребенок, 34 недели, 2234 г,
Общая мышечная слабость, гипотония, выраженный
плевральный выпот, по поводу которого
потребовалось дренирование грудной клетки, и
закупорка правого мочеточнико-тазового сочленения.
Он был немедленно подключен к ИВЛ

4 месяца
камень в правой почке



Резюме клинических данных на основе анализа анамнеза:

Недоношенный ребенок (родился на 34 неделе), нормальный вес при рождении, низкий балл по шкале Апгар, гипотония, мышечная слабость, плеврит, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, необходимость искусственной вентиляции легких, информации об асфиксии нет.

В возрасте 1 года 3 месяца гипотрофия, микроцефалия, задержка развития, поражение мышц лица, высокое аркообразное небо, отсутствие сухожильных рефлексов, потеря веса и отставание в физическом развитии.

Таблица 4.2. Дифференциальный диагноз при первом осмотре

Состояние	За	Против
ЦП (церебральный паралич)	Низкий балл по Апгар, вентиляция легких, задержка развития, слегка повышенный уровень КФК, неспособность к полноценному развитию, Интенсивный сигнал на T2 в перивентрикулярной области.	Гипотония, мышечная слабость, плеврит, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента с правой стороны, информация об асфиксии отсутствует, слабость мышц лица, высокое аркообразное небо, отсутствие ГСР, миопатические изменения на ЭМГ.
Миопатия	Нормальная масса тела при рождении, гипотония, мышечная слабость, требуется ИВЛ на 3 месяце развилась пароксизмальная тахикардия, на 4 месяце образовался камень в правой почке, потеря веса и отставание в физическом развитии, слабость лицевых мышц, высокое аркообразное небо, отсутствуют сухожильные рефлексы, на ЭМГ — миопатические изменения. Компьютерная томография мышц: общая атрофия	Нервно-мышечных заболеваний в семье нет, кровосмешения нет, уровень КФК слегка повышен, микроцефалия.

Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.4)

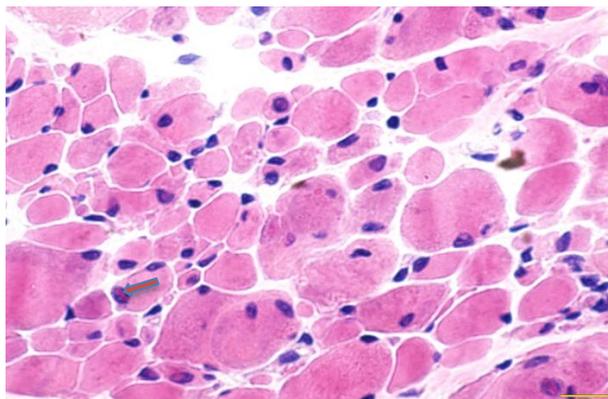


Рис.4.1. При окрашивании Н&Е: изменение размера волокон умеренное, некоторые волокна с увеличенными и расположенными по центру ядрами, некоторые волокна с палочками (красная стрелка).

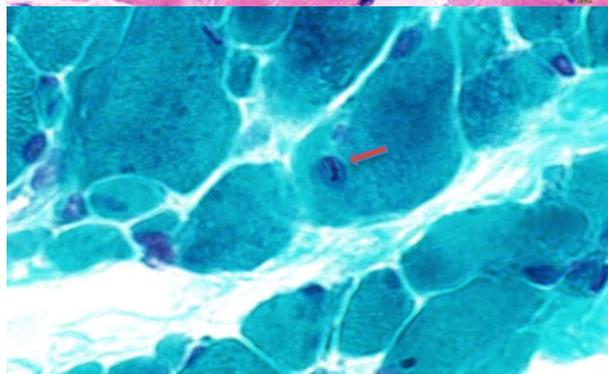


Рис.4.2. mGT: некоторое количество волокон с централизованными ядрами и палочками (красная стрелка)



Рис.4.3. При окрашивании АТФазой: атрофия волокон типа 1.

Интерпретация результатов биопсии мышц

Миопатические изменения:

1. Умеренное изменение размера волокон
2. Некоторое количество волокон с увеличенными и расположенными по центру ядрами
3. Некоторое количество волокон с внутриядерными стержнями
4. Атрофия волокон типа 1

Приведенные выше данные свидетельствуют о хроническом миопатическом заболевании. Вместе с наличием внутриядерных палочек эти данные свидетельствуют о немалиновой миопатии.

Таким образом, комплекс клинических и паталогических находок таких как:

1. Общая мышечная слабость и гипотония

2. Нормальная масса тела при рождении, ранняя вентиляция легких, в 3 месяца пароксизмальная тахикардия, в 4 месяца образование камней в правой почке, в возрасте 1 года 3 месяцев потеря веса и отставание в физическом развитии, поражение мышц лица, высокое куполообразное небо, СХР отсутствуют
3. Уровень КФК слегка повышен — 439 МЕ/л (норма: 62-287)
4. ЭМГ: миопатические изменения
5. Компьютерная томография мышц: общая атрофия мышц
6. Биопсия мышц: волокна с увеличенными и расположенными по центру ядрами и волокна с внутриядерными палочками, атрофия волокон типа 1.

Все вышеперечисленное указывает на миопатическое заболевание, усиливает подозрение на немалиновую миопатию, а обнаруженная мутация гена АСТА1 подтверждает предположение о немалиновой миопатии.

Литературная справка по миопатии, связанной с мутацией в гене АСТА1 [21,22]

АСТА1 это ген на хромосоме 1q42.13, кодирующий альфа-актин 1, который экспрессируется в скелетных мышцах. Мутации АСТА1 вызывают немалиновую миопатию типа 3, врожденную миопатию с избытком тонких миофиламентов, врожденную миопатию с поражением сердцевин мышечных волокон и врожденную миопатию с диспропорцией типа волокон.

Это группа разнообразных заболеваний мышц, отличающихся гетерогенностью клинических и гистологических признаков.

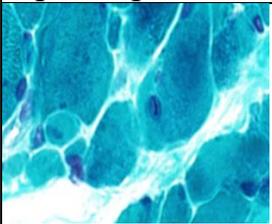
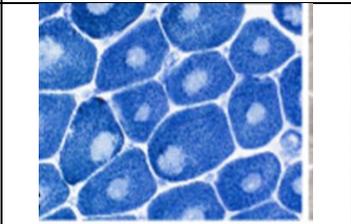
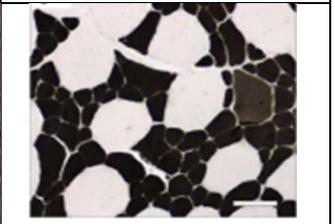
Как правило, манифестация заболевания приходится на неонатальный период.

Диагноз врожденной миопатии должен основываться на тщательном изучении клинической картины и подтверждаться дополнительными исследованиями, исключая наличие других миопатий.

Для диагностики врожденной миопатии широко используется гистопатологическая классификация и в последнее время, с приходом современных технологий, ее нередко заменяет генетическая диагностика.

Гистопатологические типы врожденных миопатий

Немалиновая миопатия	Ядерная миопатия	Центроядерная	Врожденная миопатия с диспропорцией типа волокон
Наличие мелких палочкообразных включений мышечных	Миопатия центрального ядра, также мини-мультиядерная	На биопсии мышц — многочисленные	Непропорциональная разница в размере мышечных волокон I и II типов, при

<p>волокон. Эти включения четко визуализируются при окрашивании трихромом Гомори, и в основном состоят из волокон альфа-актина и Z-диск саркомера.</p>	<p>миопатия гистопатологическим и признаками очаговой сниженной окислительной активности при биопсии мышц.</p>	<p>расположенные по центру ядра, без некроза или чрезмерной регенерации.</p>	<p>которой мышечные волокна типа I меньше мышечных волокон типа II.</p>
			

Распространенность составляет 1 случай на 26 000, и врожденные миопатии являются причиной 14% всех случаев неонатальной гипотонии.*

Манифестация с рождения до зрелого возраста.

Медленно прогрессирующее или стабильное клиническое течение.

При этом сохраняется нормальный интеллект и центральная нервная система не поражена.

Могут быть очень выраженными ранние клинические признаки: гипотония ("синдром вялого ребенка"), мышечная слабость, гипотрофия и/или задержка развития двигательных функций, слабость мышц лица (миопатическое лицо, птоз и офтальмопарез). Иногда в неонатальном периоде требуется использование трубки для кормления, что приводит к фиксации рта в открытом положении.

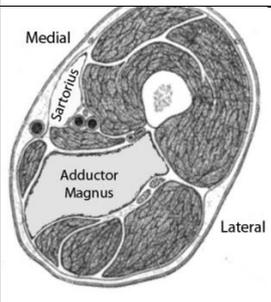
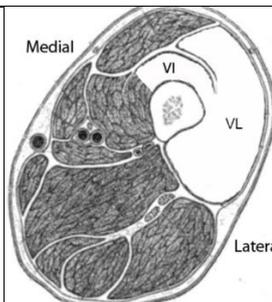
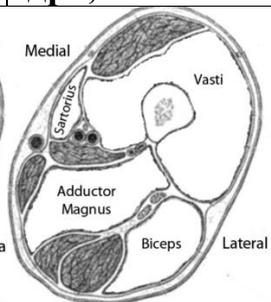
Кроме того, часто встречаются деформации лица, такие как удлиненное лицо, микрогнатия или высокое аркообразное небо, а также деформации скелета, такие как сколиоз, впалая грудь, вывих тазобедренного сустава или косолапость. В случае внутриутробного развития могут наблюдаться многоводие, акинезия плода и артрогрипоз [23,24,25].

Таблица.4.3. Специфические клинические признаки врожденных миопатий и обычно связанные с ними гены

Клинический признак	Врожденная миопатия/ген
Поражение глаз	DNM2, MTM1, RYR1
Поражение сердца	ACTA1, MYH7, TTN

Поражение органов дыхания непропорционально слабости скелетных мышц	ACTA1, NEB, SEPN1, TPM3
Отвислая стопа/полая стопа	DNM2, MYH7, NEB, TPM2, TPM3
Ригидный позвоночник	RYR1, SEPN1
Сколиоз	NM, RYR1, SEPN1
Выраженная слабость мышц лица	CNM (DNM2, MTM1, RYR1), NM
Дисморфизм лица (удлиненное лицо, высокое сводчатое небо, долихоцефалия)	CNM (тяжелая степень миопатии, ассоциированной с DNM2, MTM1), NM, тяжелая степень RYR1
Выраженная врожденная гипотония	MTM1, NM, RYR1
Ранняя преобладающая центральная гипотония	RYR1, SEPN1
Ранняя бульбарная слабость (сосание, глотание)	CNM (MTM1), NM, тяжелая степень RYR1
Тяжелое поражение дыхательных путей при рождении	CNM (MTM1), NM, тяжелая степень RYR1
Злокачественная гипертермия	RYR1, DNM2, динамин 2; MTM1, миотубулярин;

Рис.4.4. МРТ при различных врожденных миопатиях
[<https://neuromuscular.wustl.edu>]

Немалиновая миопатия, ген ACTA1	Миопатия центрального ядра, RYR1	Центроядерная миопатия
		
Стержневая миопатия, доминантная (de novo) ACTA1 (Thr204Pе): Шея: грудино- ключично- сосцевидная	Стержневая миопатия, доминантная, ACTA1(Gly50Ser): Шея: грудино- ключично- сосцевидная Бедро: промежуточная	Голова: жевательная мышца Бедро: передняя мышца > задняя мышца, широкая мышца, портняжная мышца, большая
		Туловище: параспинальные мышцы Бедро: задняя мышца, приводящая мышца бедра: Бицепс: полуперепончатая мышца

Бедро: портняжная мышца > приводящие мышцы бедра	широкая и латеральная широкая мышцы бедра	приводящая мышца	
---	--	---------------------	--

**Таблица 4.4.ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ МИОПАТИЙ**

Врожденные мышечные дистрофии	Врожденная миотоническая дистрофия типа 1	Метаболические миопатии, включая болезнь Помпе	Врожденные миастенические синдромы	Спинальная мышечная атрофия
Повышение уровня КФК в более чем пять раз от нормального значения Мышечная (псевдо)гипертрофия Чрезвычайная гиперэластичность суставов (COL6)	Симптом миотонии	Мышечная (псевдо)гипертрофия свидетельствует о мышечной дистрофии	Повторяющаяся стимуляция нервов и одноволоконный электромиограф	Фасцикуляции языка

**НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ!!! ВРОЖДЕННАЯ МИОПАТИЯ И
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ (ЗГ) [25]**

1. ЗГ это угрожающее жизни состояние, требующее оказания срочной медицинской помощи и характеризующееся гипертермией, ригидностью мышц и гиперметаболизмом в результате использования некоторых анестетиков, особенно летучих газов и деполяризующих миорелаксантов, таких как сукцинилхолин.
2. Для лечения ЗГ применяют дантролен, который противодействует внутриклеточному высвобождению кальция рианодиновым рецептором 1, и дополнительные меры поддерживающей терапии.
3. ЗГ подозревают у пациента с Врождённой Миопатией, если:
 1. имеется положительный семейный анамнез ЗГ;
 2. ранее были проблемы с анестезией;
 3. у пациента доказанная мутация RYR1.

Заключение:

Для диагностики Врожденной Миопатии необходимо наличие клинических признаков, биопсия мышц, визуализация мышц и генетические анализы.

Лечение осуществляется многопрофильной командой, специализирующейся на нервно-мышечных заболеваниях, где важную роль играет детский невролог. На сегодняшний день доступно только поддерживающее лечение, тем не менее, ведутся поиски новых патологических механизмов и изучаются методы генной терапии.

Клинический случай 5. Дерматомиозит

Мужчина, 67 лет

Основные жалобы: мышечная слабость и боль

Анамнез: неотягощенный

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний нет

Медицинский осмотр: выраженная слабость проксимальных мышц, заострение лицевых мышц. Легкая дисфагия. Мышечная атрофия в проксимальных мышцах конечностей и туловища. Болезненность в четырехглавой мышце бедра, дельтовидной мышце и двуглавой мышце плеча. Гипертрофии икроножных мышц обнаружено не было. Симптом Говерса положительный. СХР отсутствовали. Кожной сыпи, включая гелиотропную сыпь, папулы Готтрона и симптом "руки механика" не наблюдалось.

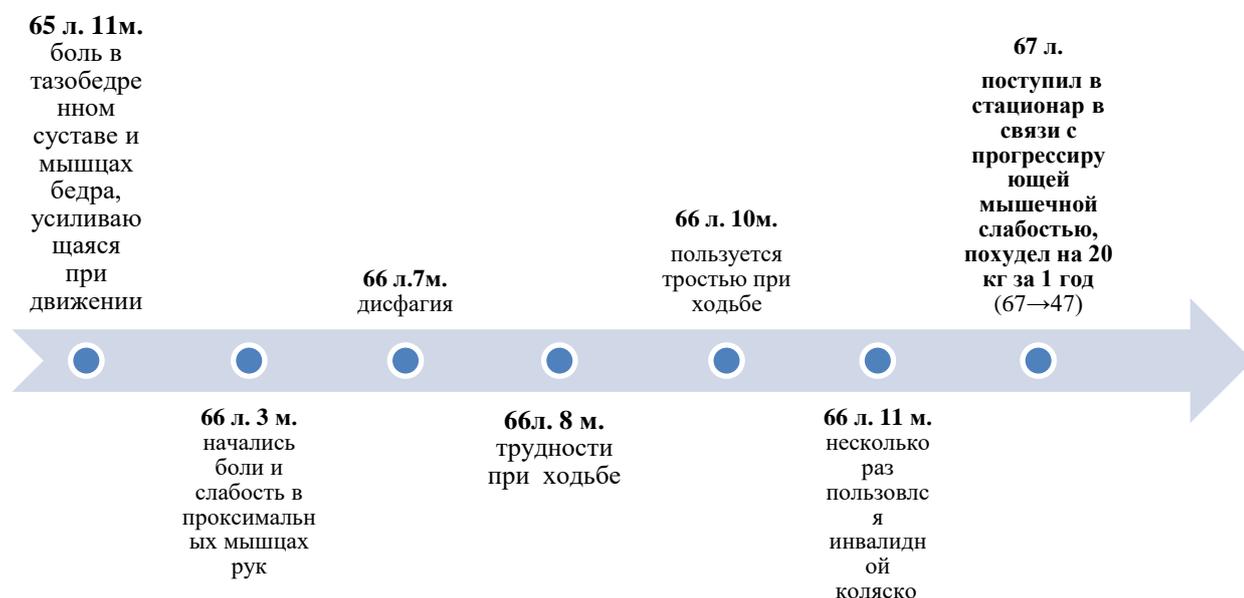
Данные лабораторных исследований: КФК 118 МЕ/л (в норме 26-287), аутоантитела: Jo-1 (-), ANA 320 x крапчатый

ЭМГ: раннее рекрутирование, фибрилляция, полифазные единицы с низкой амплитудой волны

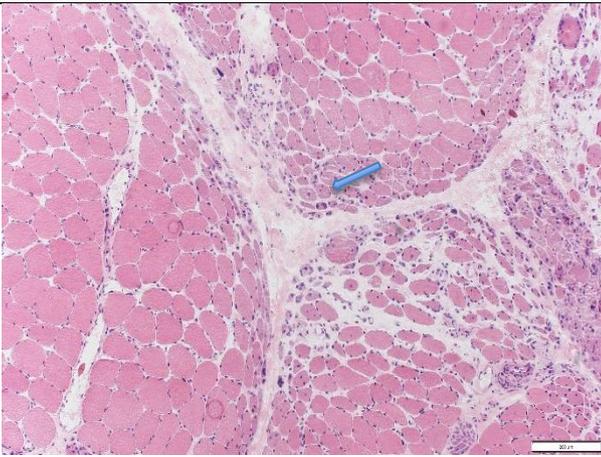
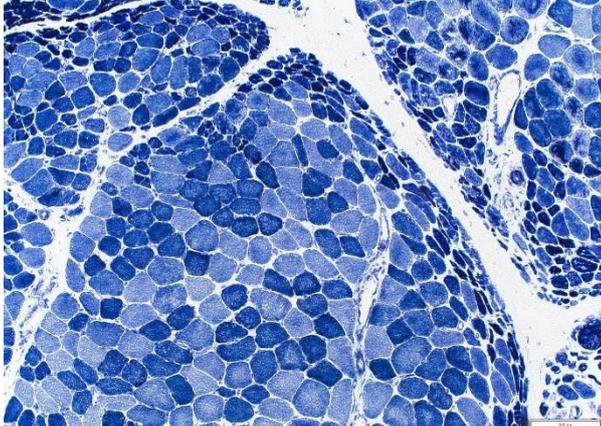
ЭКГ: нормальная

Рентген грудной клетки: интерстициальной пневмонии нет

Таблица 5.1. История заболевания



Данные биопсии мышц (рис.5)

	<p>Рис.5.1. При окрашивании Н&Е: наблюдаются выраженные различия в размерах волокон от 10 до 120 микрон в диаметре. Присутствуют волокна с внутренними ядрами. Наблюдается легкий или умеренный эндомизиальный фиброз. Наблюдается перифаскулярная атрофия волокон (синие стрелки). Наблюдаются «выбитые вакуоли»(punched-out) в нескольких волокнах</p>
	<p>Рис.5.2. При окрашивании mGT: разорванных красных мышечных волокон (RRF), немалиновых палочек и вакуолей в опоре не наблюдается. Периферический нерв не включен в данную биопсию</p>
	<p>Рис.5.3. При окрашивании NADH-TR: межмиофибрилярные сети заметно нарушены в перифаскулярной области.</p>

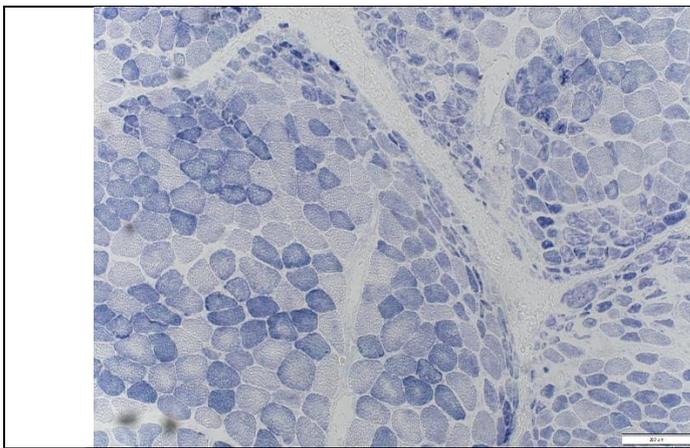


Рис.5.4. При окрашивании СДГ: кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на СДГ (SSV) не выделяются

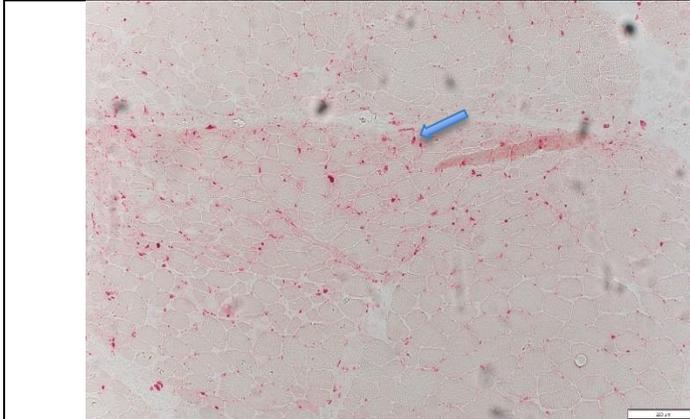


Рис.5.5. Активность кислой фосфатазы (синяя стрелка) в нескольких волокнах, в том числе в перифаскулярной области.

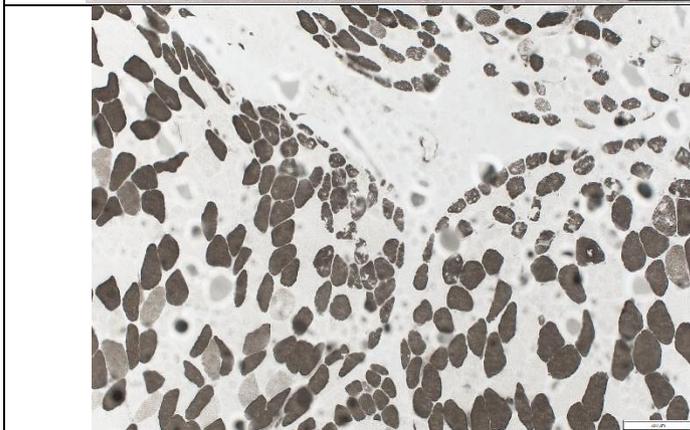


Рис.5.6. При окрашивании АТФазой: волокна типов 1, 2А, 2В и 2С составляют 40%, 40%, 15% и 5%. Наблюдается атрофия волокон типа 1 и 2

Иммуногистохимия

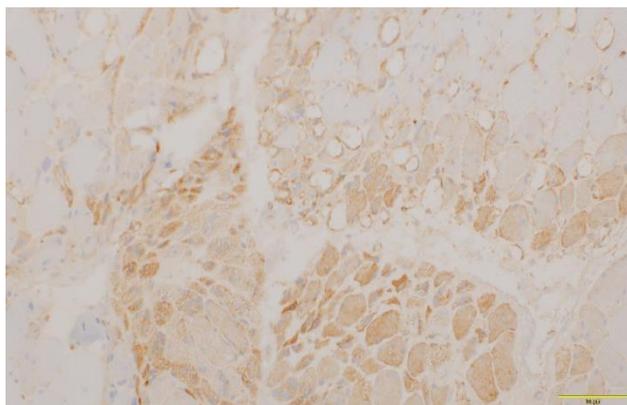


Рис.5.7. При исследовании МхА*: в перифаскулярной области экспрессия МхА (интерферона типа 1)

*- Устойчивый к миксовирусам белок А является маркером выработки интерферона 1 типа

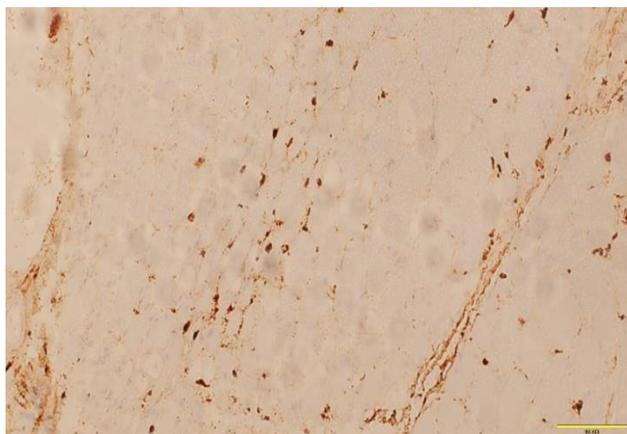


Рис.5.8. При исследовании МАС: наблюдается капиллярное осаждение

Интерпретация патологических находок:

Миопатические изменения с:

- 1) выраженным изменением размера волокна
- 2) некоторое количество некротических и регенерирующих волокон
- 3) перифаскулярная атрофия
- 4) атрофия волокон типа 1 и 2
- 5) некоторое количество волокон типа 2С

Приведенные выше данные указывают на хроническое заболевание, мелкие волокна находятся только в перифаскулярных областях, что указывает на дерматомиозит.

Вместе с результатами ИГХ (экспрессия МхА в перифаскулярной области и отложение капилляров на МАС), согласуется с диагнозом дерматомиозита.

Литературная справка по дерматомиозиту [21]

1. Дерматомиозит — это заболевание из большой и гетерогенной группы приобретенных нарушений, объединенных в группу воспалительных миопатий
2. Это довольно важное заболевание в педиатрической практике.

3. Важно определить форму воспалительной миопатии, поскольку многие из них хорошо поддаются медикаментозной терапии.
4. Тем не менее, режимы терапии могут быть разными, и хотя применение кортикостероидов является стандартным и эффективным методом в ряде ситуаций, необходимо отслеживать нежелательные реакции; кроме того не во всех случаях наблюдается ответ на терапию (например, пациенты с IBM часто не отвечают на применение кортикостероидов, ведь IBM — это заболевание пациентов взрослого возраста).

Аутоантитела, специфичные для определенных заболеваний:

1. ДМ без сыпи на кожи: Mi-2, MDA5, SAE, NXP-2, CADM
2. Легочная недостаточность: MDAS, Им-2, TIF1γ
3. Злокачественное новообразование: tif1γ

Основные ключевые признаки по которым можно заподозрить ДМ, основываясь на данном клиническом случае

1. Прогрессирующая мышечная слабость и боль
 2. Сыпь
 3. Дисфагия
 4. Положительный результат на ANA
 5. ЭМГ: раннее рекрутирование, фибрилляция, полифазные единицы с низкой амплитудой волны
 6. Возраст манифестации заболевания: после 65 лет
- Биопсия мышц и ИГХ: перифаскулярная атрофия вместе с экспрессией MxA в перифаскулярной области и отложением капилляров на MAC согласуются с диагнозом дерматомиозита.

Это заболевание можно было бы лечить с помощью стероидов !!!!

Таблица 5.2. Дифференциальный диагноз [21]

	Дерматомиозит	Мышечные дистрофии
Манифестация	Приобретенное, острое заболевание	Наследственное, хроническое
Возраст манифестации заболевания	От детства до зрелого возраста, даже после 60 лет	Детство и средний возраст
Поражение мышц	Имеют различное распределение	Выборочные мышцы в зависимости от типа мышечной дистрофии
Мышечная слабость	Острый, проксимальный, различной локализации, быстро прогрессирующий, сопровождающийся мышечной болью	Преимущественно симметричный, отдельные мышцы, хроническое, постепенное ухудшение состояния, отсутствие боли
Уровень КФК	Повышенный, не более 5000	Повышенный, часто более 5000
Связь со злокачественными новообразованиями	Да	Нет
Изменения кожи	Да (гелиотропная или фиолетовая сыпь, особенно над глазами, в области скул, эритема вокруг ногтевого ложа, на коленях и локтях, в случаях ювенильного заболевания — кальциноз)	Нет
Антитела в сыворотке крови	Положительный	Отрицательный
МРТ мышц	Отек и воспалительные изменения в подкожно-жировой клетчатке. Изменения не специфичные	Специфическое поражение мышц с жировой инфильтрацией
Вариант лечения	Большинство случаев поддаются лечению с применением стероидной терапии	Неизлечимо (в некоторых случаях проводится симптоматическое лечение)

Клинический случай 6. Дисферлинопатия

Мужчина, 30 лет.

1. Основная жалоба: нарушение походки
2. Анамнез: не отягощен
3. Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний нет, кровосмешения нет
4. Медицинский осмотр: легкая слабость в дистальных отделах ног. Не может стоять или ходить на цыпочках. Наблюдается атрофия икроножных мышц. В проксимальных мышцах отмечается минимальная слабость. Слабости мышц пальцев не отмечается. Поражения мышц лица не наблюдается. Снижен ахиллов рефлекс.
5. Данные лабораторных исследований: КФК: 4800 МЕ/л (норма <189)
6. Компьютерная томография мышц: жировые изменения в икроножной мышце

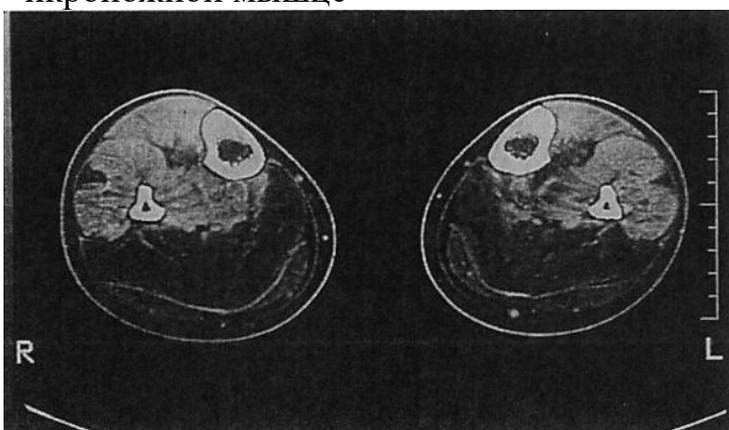


Рис.6.1.

История заболевания

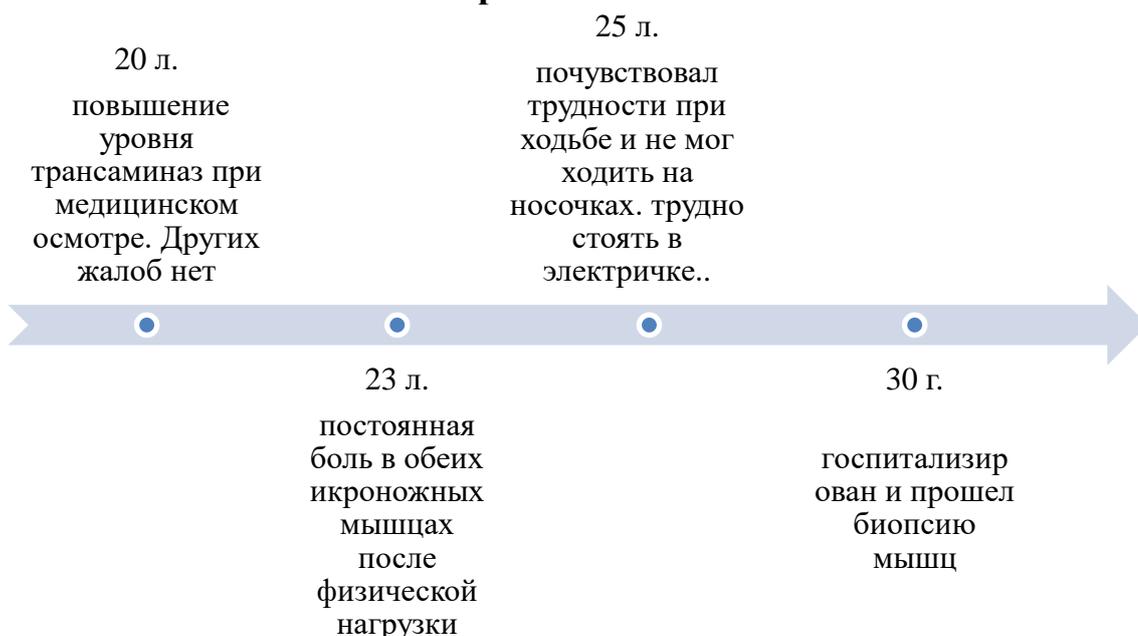


Рис.6.7. Результаты, проведенной биопсии мышц

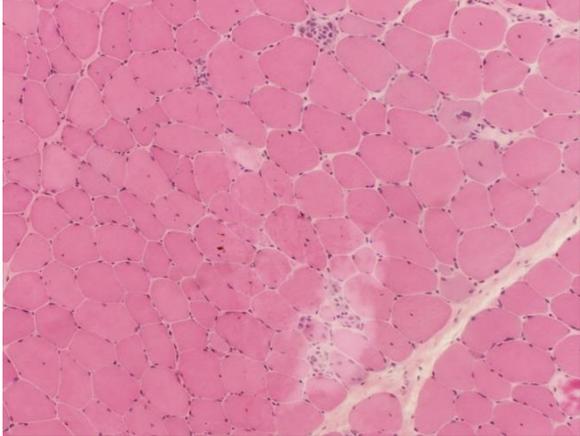
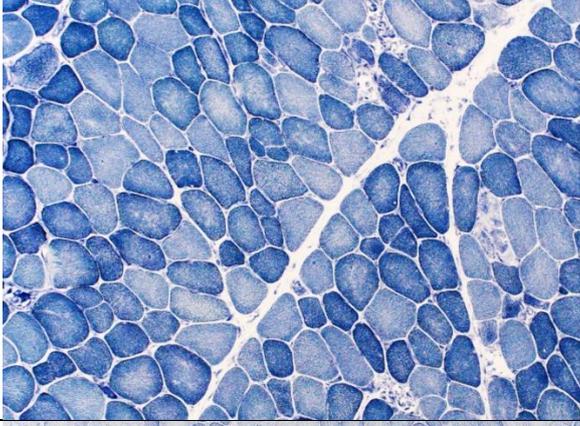
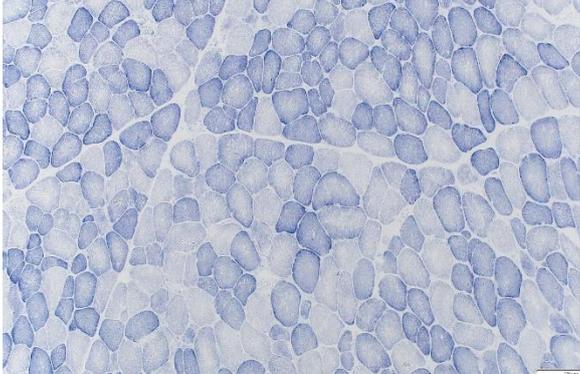
	<p>Рис.6.2. При окрашивании H&E: размер волокон варьируется в умеренном диапазоне от 20 до 80 микрон в диаметре. Наблюдается несколько некротических и некоторое количество регенерирующих волокон. Некоторые волокна имеют внутренние ядра. Наблюдается умеренный эндомизиальный фиброз</p>
	<p>Рис.6.3. При окрашивании mGT: разорванных красных мышечных волокон (RRF), немалиновых палочек и вакуолей в оправе не наблюдается. Периферический нерв не включен в данную биопсию</p>
	<p>Рис.6.4. При окрашивании NADH-TR: присутствуют межмиофибрилярные сети, легко выделяющиеся из некоторых некротизированных волокон.</p>
	<p>Рис.6.5. При окрашивании SDH: кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на СДГ (SSV) не выделяются</p>

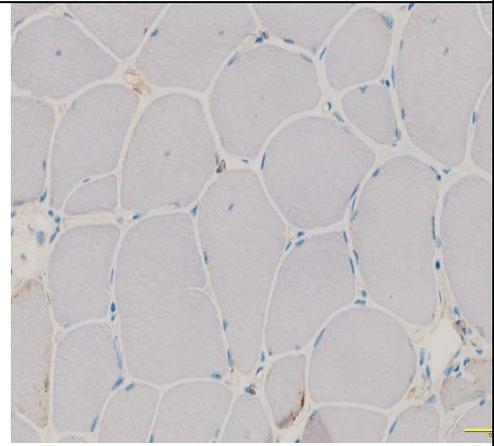


Рис.6.6. При окрашивании АТФазой: группировка типов волокон не наблюдается. Волокна типов 1, 2А, 2В и 2С составляют 40%, 35%, 15% и 5%

Иммуногистохимия



Нормальная экспрессия дисферлина



Отсутствие экспрессии дисферлина в нашем случае

Интерпретация патологических находок:

Миопатические изменения с:

1. Умеренным изменением размера волокон
2. Некоторым количеством некротических и регенерирующих волокон
3. Некоторым количеством волокон типа 2С

Приведенные выше данные указывают на хроническую мышечную дистрофию легкой степени тяжести. Вместе с результатами ИГХ эти данные согласуются с диагнозом дисферлинопатии.

На МРТ икроножные мышцы отсутствуют, что также согласуется с диагнозом дисферлинопатии.

Анализ результатов поиска литературных и справочных данных:

Рис.6.8. справочные данные о вовлечении групп мышц при дисферлинопатии с сайта[<https://neuromuscular.wustl.edu>]

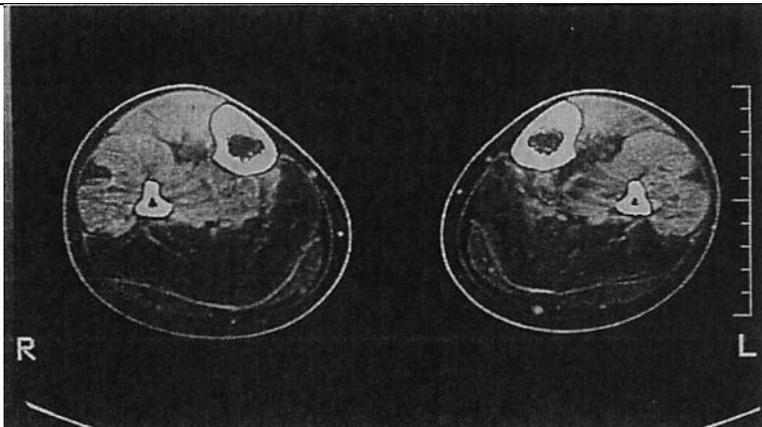


Рис.6.9. КТ мышц данного пациента

Основные выводы по данному случаю:

1. 30 лет, мужчина
2. Основная жалоба: нарушение походки
3. Медицинский осмотр: легкая слабость в дистальных отделах ног, не может стоять или ходить на носках, атрофия икроножных мышц. Минимальная слабость проксимальных мышц. Слабости мышц пальцев или поражений мышц лица не наблюдается. Ахиллов рефлекс снижен.
4. КФК: повышенный уровень 4800 МЕ/л (в норме <189)
5. КТ: жировые изменения в икроножной мышце
6. Биопсия мышц и ИГХ: хроническое миопатическое заболевание, экспрессия дисферлина отсутствует.

Все приведенные выше данные соответствуют дисферлинопатией (LGMD2B)

Литературная справка по дисферлинопатии [26]



Таблица 6.1. Классификация дисферлинопатий

Диагноз дисферлинопатии устанавливается у пробанда с клиническими проявлениями, указывающими на заболевание, и биаллельными патогенными вариантами **DYSF**, выявленными с помощью молекулярно-генетического исследования.

Таблица 6.2. Основные фенотипы [Izumi et al., 2020]	
<p>Мышечная дистрофия Миоши (МДМ)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Манифестация в среднем или позднем детском возрасте или в раннем взрослом возрасте; средний возраст манифестации заболевания — 19,0 лет •Ранняя и преобладающая слабость дистальных мышц, затрагивающая верхние и нижние конечности, особенно икроножные мышцы (т.е. икроножные и камбаловидные мышцы) •Медленное прогрессирование •Повышение концентрации КФК в сыворотке крови, часто в 10-100 раз выше нормы; средний уровень КФК: 8,940 МЕ/л •Преимущественно миогенный паттерн на ЭМГ 	<p>Поясно- конечностная мышечная дистрофия типа 2В (LGMD2В)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Преобладающая ранняя слабость и атрофия мышц таза и плечевого пояса •Манифестация на проксимальных мышцах нижних конечностей в позднем подростковом периоде или позже •Медленное прогрессирование •Сильное повышение концентрации КФК в сыворотке крови •Поражение дистальных мышц, не устанавливаемое клиническим наблюдением и выявленное при тщательном осмотре или дополнительных исследованиях, таких как КТ и МРТ мышц
Минорные фенотипы	
Бессимптомная гиперкреатинкиназемия	Дистальная миопатия с первичным поражением в передней группы мышц большеберцовой кости (DMAT)
<p>характеризуется выраженным повышением только концентрации КФК в сыворотке крови</p>	<p>характеризуется ранней и слабостью преимущественно дистальных мышц, поражающей нижние конечности, особенно мышцы переднего отдела ног.</p>

Таблица 6.3. Сравнение фенотипов по выбранным признакам [26]

Признак	Миопатия Миоши	ПКМД2В
Процент	49,8% ¹	39,2% ¹
Средний возраст манифестации заболевания (диапазон)	22,1 года ¹ (10-48)	28,2 года ¹ (10-63)
Средний возраст, когда потребовалось использование трости (годы после манифестации)	35,5 лет ² (16 лет)	39,3 года ² (13,6 года)

Возраст, когда человек стал прикован к инвалидной коляске (годы после манифестации заболевания)	42,8 года ² (22,8 года)	45,1 года ² (21,4 года)
Средний уровень КФК	4 440 ¹	3 481 ¹
Осложнения со стороны сердца	3,6% ³	
Осложнения со стороны органов дыхания	22,8% ³	

Дифференциальная диагностика

1. Другая ПКМД — можно отличить с помощью панели генов
2. Дистальные миопатии (таблица ниже)
3. Дистрофинопатии (МДД/МДБ) — возраст, мутация в гене DMD, уровень КФК очень высокий

Таблица 6.4. Дифференциальный диагноз дистальных миопатий [26]

Ген	Заболевание	Тип наследования	Средний возраст при манифестации заболевания (лет)	Первоначально пораженная группа мышц	Концентрация креатинкиназы в сыворотке крови	Биопсия мышц
<i>GNE</i>	<i>Миопатия GNE</i> (дистальная миопатия Ноака)	АР	20-40	Передний отдел ног	Норма или ↑; обычно <4 раз выше нормы	Вакуоли в оправе
<i>LDB3</i> (<i>ZASP</i>)	Миофибриллярная миопатия 4 (ОМІМ 609452)	АД	>40	Передний отдел ног	Нормальный или слегка ↑	Вакуолярная и миофибриллярная миопатия
<i>MATR3</i>	Боковой амиотрофический склероз 21 (ранее MPD2) (см. обзор ALS)	АД	35-60	Асимметричные голени и руки; дисфония	в 1-8 раз выше нормы	Вакуоли в оправе
<i>MYH7</i>	<i>Дистальная миопатия Лэйнга</i>	АД	<5	Разгибатели лодыжки и большого пальца ноги	Обычно нормальный; редко в 8 раз выше нормы	Атрофия волокон типа I в передних большеберцовых мышцах; диспропорция в проксимальных мышцах
<i>MYOT</i>	Миофибриллярная миопатия 3 (ОМІМ 609200)	АД	>40	Задние > передние в ногах	Слегка ↑	Вакуолярная и миофибриллярная миопатия
<i>TIA1</i>	Дистальная миопатия Веландера (ОМІМ 604454)	АД АР	>40	Внутренние мышцы кисти и разгибатели пальцев кисти	Нормальный	Вакуоли в оправе

TTN	Дистальная миопатия Удда — мышечная дистрофия голени	АД	>30	Передний отдел ног	Нормальный или слегка ↑	± Вакуоли в оправе
-----	---	----	-----	--------------------	-------------------------	--------------------

Лечение

Лечение при манифестации: Одобреной терапии дисферлинопатии не существует. Лечение исключительно симптоматическое. Его необходимо подбирать индивидуально для каждого пациента и в зависимости от конкретного подтипа. Индивидуальное лечение может включать физиотерапию, использование вспомогательных средств для перемещения, хирургическое вмешательство при ортопедических осложнениях, средства для поддержания дыхания, а также социальную и эмоциональную поддержку.

Наблюдение: Ежегодный мониторинг мышечной силы, функционального статуса, повседневной активности, объема движений в суставах, равновесия и функции внешнего дыхания, а также наличия признаков кардиомиопатии у лиц с поражением сердца.

Вещества / обстоятельства, которых следует избегать: Контроль веса, чтобы избежать ожирения

Клинический случай 7. Синдром "вялого ребенка"

Описание случая 1 год 4 месяца, мальчик.

Пациент является вторым ребенком здоровых и не состоящих в кровном родстве родителей. Он родился в результате обычных самопроизвольных родов. В перинатальный и неонатальный периоды никаких проблем не возникало. В возрасте 7 месяцев было замечено, что ребенок стал вялым, отмечалось плохое удержание головы и минимальные спонтанные движения. Это состояние сохранялось; позже, в возрасте 15 месяцев, он был госпитализирован для обследования.

Отмечалась задержка в этапах развития: держит голову с 6 месяцев и способность переворачиваться в 1 год.

В момент обследования он не мог самостоятельно сидеть, не мог произнести ни одного осмысленного слова.

При неврологическом обследовании у него была выявлена общая гипотония в позе лягушки и в позе перевернутой буквы U. Спонтанные движения наблюдались, но были слабыми. Гипертрофии икроножных мышц или контрактур суставов не наблюдалось. СХР снижены. Мозжечковых симптомов выявлено не было. Тщательное офтальмологическое обследование не выявило никаких отклонений.

КФК — 137 МЕ/л (норма 12-79), лактат и пируват в норме;

КТ мышц: общая мышечная атрофия;

МРТ головного мозга: атрофия мозжечка

Таблица 7.1. Возможные заболевания при первичном анализе данных

	за	против
СМА	Вялость, общая гипотония, плохое удержание головы, минимальные спонтанные движения, снижение СХР КТ: общая мышечная атрофия	Медленное развитие Атрофия мозжечка
Врожденная миопатия	Вялость, гипотония, плохое удержание головы, отсутствие гипертрофии икроножных мышц, СХР снижены, уровень КФК 137 МЕ/л (в норме 12-79)	Отсутствие контрактуры сустава МРТ: атрофия мозжечка, КТ: общая мышечная атрофия
Врожденный миастенический синдром	Мышечной слабости нет, только гипотония	Развивался нормально до 7-месячного возраста

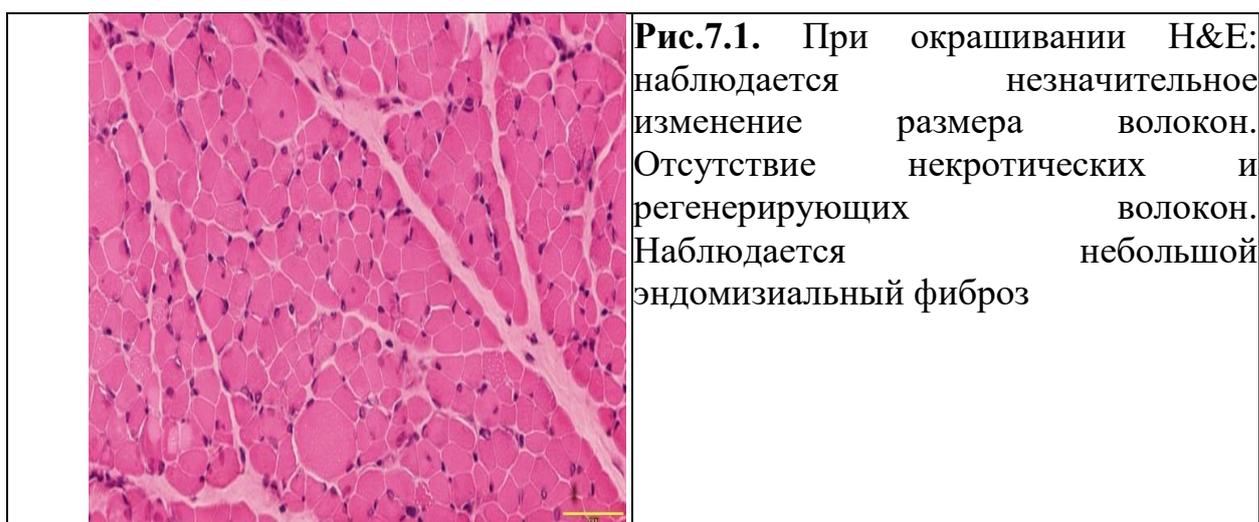
Таблица 7.2. Дифференциальная диагностика [27]

Заболевание	Сходство диагнозов	Различия	Диагностический тест
Спинальная мышечная атрофия	Вялый младенец или ребенок с мышечной слабостью. Поражение органов дыхания и бульбарной функции. Контрактуры (СМА1)	Отсутствие птоза и слабости мышц лица. Отсутствуют глубокие сухожильные рефлексы. Наличие фасцикуляции языка, полиминимиоклонуса	Генетический анализ на СМА
Врожденная миотоническая дистрофия	Вялый младенец или ребенок с мышечной слабостью. Поражение органов дыхания и бульбарной функции. Контрактуры. Птоз и слабость мышц лица	Мать, страдающая миотонической дистрофией (может быть не диагностирована) ЭМГ — снижение повторной стимуляции нервов (RNS) или аномальные колебания/блокады не наблюдаются	Генетический анализ на миотоническую дистрофию
Врожденная миопатия/мышечная	Вялый младенец или ребенок с мышечной слабостью Поражение	Характерные отклонения при биопсии мышц ЭМГ	Биопсия мышц МРТ мышц

дистрофия	дыхательных путей и бульбарной функции Контрактуры Слабость мышц лица Может наблюдаться птоз	— снижение RNS или аномальные колебания/блокады не наблюдаются	Генетические исследования
Митохондриальная миопатия	Вялый младенец или ребенок с мышечной слабостью Поражение дыхательных путей и бульбарной функции Контрактуры Птоз и слабость мышц лица	Возможно имеются поражения другой системы ЭМГ — снижение RNS или аномальные колебания/блокады не наблюдаются	Биопсии мышц Генетические исследования
Миастения гравис	Патологическая мышечная слабость, поражение дыхательных путей и бульбарной функции, птоз и слабость мышц лица ЭМГ — снижение RNS или аномальное колебание/блокада	Возраст манифестации заболевания (редко до 12 месяцев). Отсутствие семейного анамнеза Отсутствие слабости при тыльном сгибании голеностопного сустава слабость Птоз может быть асимметричным	Антитела (Радиоиммунный и клеточный анализ, если имеется) AChR, MUSK и LRP4
Миастения гравис новорожденных	Вялый новорожденный со слабостью мышц Поражение дыхательных путей и бульбарной функции Птоз и слабость мышц лица ЭМГ — снижение RNS или аномальное колебание/блокада	Мать с миастенией гравис (может быть недиагностированной)	Анализ на антитела матери
Поясно-конечностная мышечная дистрофия	Слабость проксимальных мышц. Поражение дыхательных путей Наследственность отягощена	ЭМГ — снижение RNS или аномальные колебания/блокады не наблюдаются	Биопсия мышц МРТ мышц Генетические исследования

Синдром хронической усталости	Наличие в анамнезе утомляемости при активной крупной и мелкой моторике Выраженный предшествующий период нормальной двигательной функции до манифестации симптомов	Отсутствие: мышечной слабости при формальном обследовании; птоза или слабости мышц лица; отклонений на ЭМГ	Клиническая диагностика
Синдромы гипермобильности	Наличие в анамнезе утомляемости при активной крупной и мелкой моторике	Отсутствие: мышечной слабости при формальном обследовании; птоза или слабости мышц лица; отклонений на ЭМГ	Клиническая диагностика

Результаты, проведенной биопсии мышц данного пациента(рис.7)



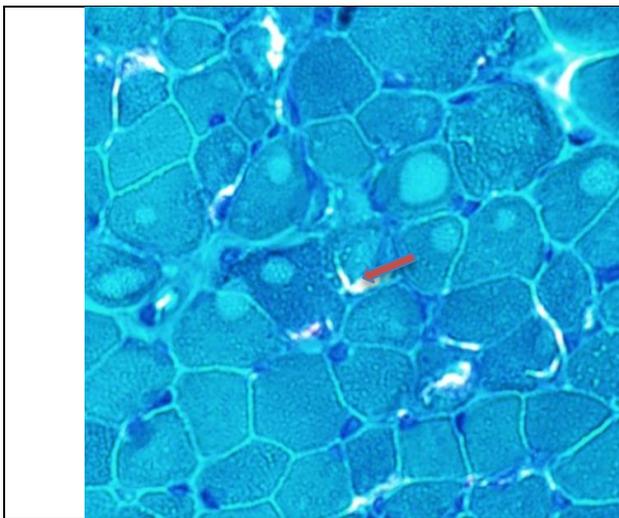


Рис.7.2. При окрашивании mGT: наблюдается некоторое количество волокон с вакуолями в оправе* (красные стрелки). Немалиновых телец и RRF не наблюдается. Периферический нерв не входит в этот сегмент.

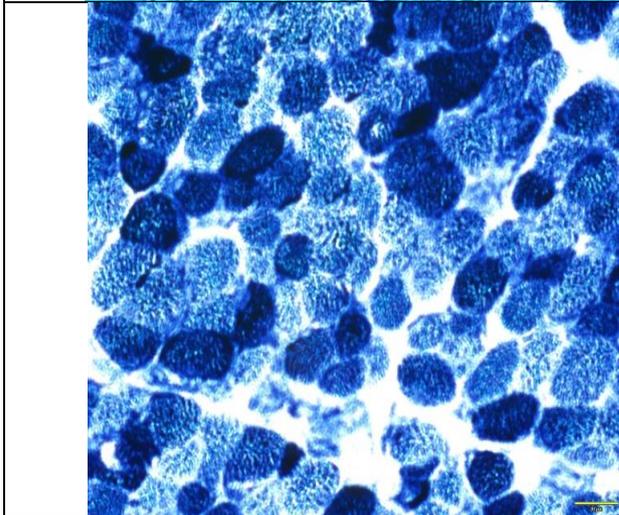


Рис.7.3. При окрашивании NADH: межмиофибриллярная сеть нарушена в некоторых волокнах

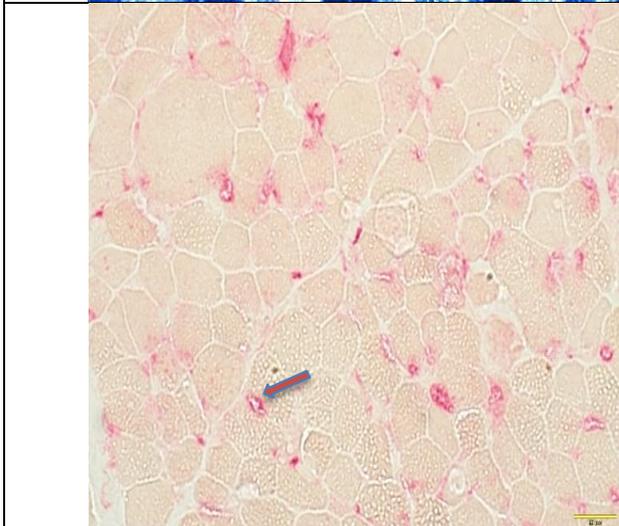


Рис.7.4. При окрашивании кислой фосфатазой: у волокон в оправе наблюдается красная мембрана* (красная стрелка)

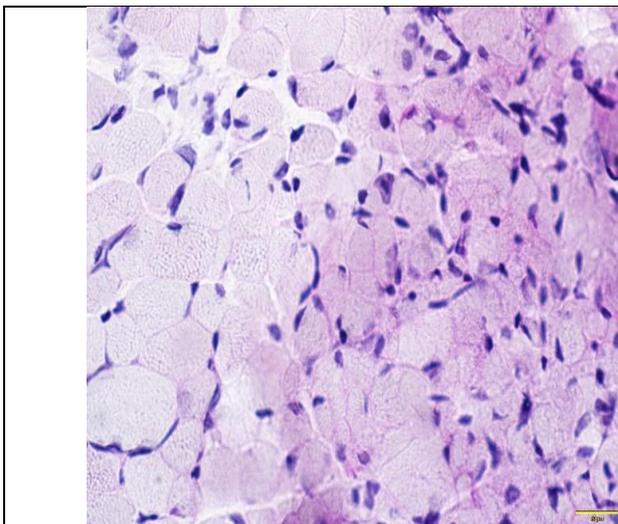


Рис.7.5. При окрашивании PAS (реактивом Шиффа)*: концентрации гликогена в волокнах не наблюдается.

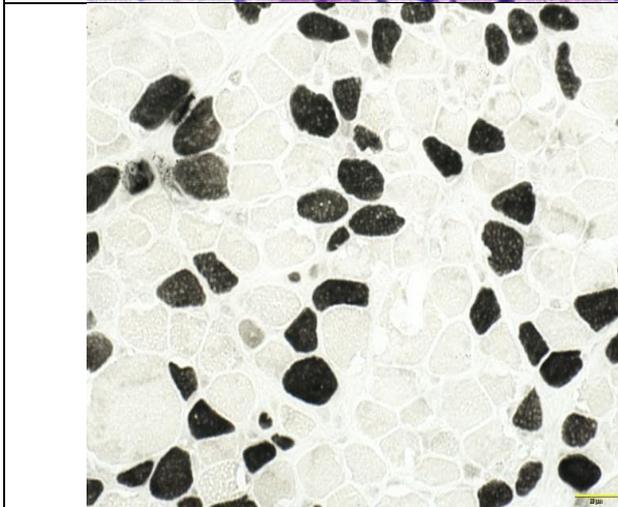


Рис.7.6. При окрашивании АТФазой: наблюдается атрофия волокон типа 1*, некоторое количество волокон типа 2С, группировка по типу волокон.

* комментарий относительно атрофии волокон

Селективная атрофия типа 1 встречается при нескольких врожденных миопатиях и миотонической дистрофии. Гипертрофия, специфичная для конкретного типа, встречается гораздо реже, но гипертрофия типа 2 может возникать в сочетании с атрофией типа 1 при врожденных миопатиях. Однако группа гипертрофированных волокон при спинальной мышечной атрофии часто относится к типу 1. Гипертрофия волокон и увеличение волокон типа 2 могут объясняться нормальным различием между мужской мышцей (в которой волокна типа 2 больше волокон типа 1) и женской мышцей (в которой они примерно равного размера).

*Вакуоли могут наблюдаться при разных заболеваниях, и они бывают разных типов. Чаще всего они встречаются при миозите с включением внутриклеточных телец, миофибриллярных миопатиях, дистальных миопатиях, гликогенозе и периодическом параличе, хотя отсутствие вакуолей в образце не исключает эти диагнозы. Вакуоли выстланы мембраной, и два связанных с X-хромосомой заболевания характеризуются избыточной аутофагией вакуолей, одно связано с Xq28 (Kalimo et al., 1988),

а другое вызвано мутациями в гене Lamp2, также на X-хромосоме (Nishino et al., 2000).

Вакуоли могут иметь базофильную зернистость, связанную с ними, особенно на периферии. Этот тип вакуоли в оправе типичен для миозита с включением внутриклеточных телец и ряда других заболеваний, включая дистальные миопатии и миофибриллярные миопатии. При гликогенозе, обычное окрашивание выявляет вакуоли в местах скопления гликогена (болезнь Мак-Ардла V типа, болезнь Помпе) [21]

Интерпретация патологических находок данного пациента:

Миопатические изменения с:

1. незначительным изменением размера волокон
2. некоторым количеством волокон с вакуолями в оправе
3. эндомизиальный фиброз легкой степени

Приведенные выше данные свидетельствуют о хронических миопатических изменениях. Окончательный диагноз может быть выставлен на основании генетического анализа

Обнаружена мутация гена SIL1!

Основные моменты, принимаемые во внимание в данном случае:

1. Ребенок, 1 год 4 месяца.
2. Задержка развития: удержание головы в возрасте 6 месяцев и способность переворачиваться в 1 год, не мог самостоятельно сидеть, произносить осмысленные слова.
3. Неврологическое обследование: общая гипотония в позе лягушки и в позе перевернутой буквы U. Спонтанные движения слабые. СХР снижены.
4. КФК 137 МЕ/л (норма 12-79);
5. КТ мышц: общая мышечная атрофия; МРТ головного мозга: атрофия мозжечка
6. Биопсия мышц: хронические миопатические изменения (незначительное изменение размера волокон; некоторые волокна с вакуолями в оправе; умеренный эндомизиальный фиброз, атрофия волокон типа 1)
7. Мутация гена SIL1



Синдром Маринеску-Шегрена

Литературная справка [27]

Синдром Маринеску-Шегрена (MSS) (MIM 248800) — давно известное мультисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и возникающее в детском возрасте и поражающее мозг, глаза и скелетные мышцы.

Была отмечена клиническая триада двусторонних катаракт, атаксии и умственной отсталости (Moravcsik, 1904; Marinesco et al., 1931; Sjogren, 1947).

Патологоанатомические исследования и визуализация головного мозга выявили атрофию мозжечка (Todorov, 1965; Georgy et al., 1998).

Дополнительными признаками служат гипергонадотропный гипогонадизм, аномалии скелета и низкий рост (Berg и Skre, 1976; Brogdon et al., 1996).

Хотя большинство пациентов являются тяжелыми инвалидами, продолжительность жизни при синдроме Маринеско-Шегрена радикально не сокращается (Anttonen et al., 2005).

Диагностика/исследования

Диагноз устанавливается у пациента с типичными клиническими проявлениями и/или биаллельными патогенными вариантами *SIL1*, выявленными при молекулярно-генетическом тестировании**.

Считается, что для MSS специфичны электронно-микроскопические ультраструктурные изменения при биопсии мышц*.

Лечение

Лечение проявлений: **Симптоматическое лечение** мышечных проявлений, обычно проводимое детскими или взрослыми неврологами, физиотерапевтами и/или специалистами по лечебной физкультуре; образовательные программы, адаптированные к потребностям индивидуального развития; удаление катаракты по мере необходимости; заместительная гормональная терапия при первичной недостаточности половых желез в ожидаемое время полового созревания.

Наблюдение: Регулярное наблюдение у детского или взрослого невролога и физиотерапевта и/или специалиста по лечебной физкультуре; офтальмологическое обследование на регулярной основе, начиная с младенчества.

Генетическое консультирование

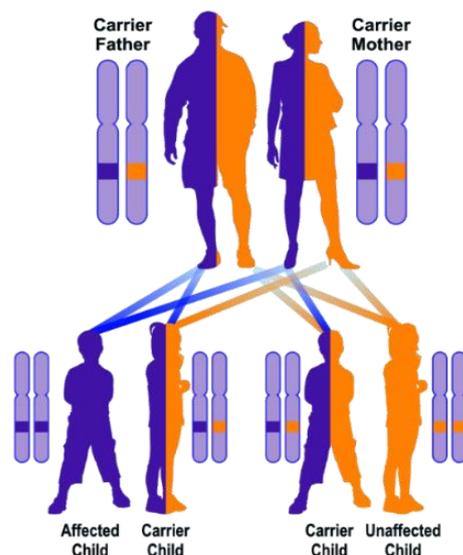
Синдром Маринеско-Шегрена (MSS) наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Родители больного ребенка являются облигатными гетерозиготами и, следовательно, носителями одного патогенного варианта.

На момент зачатия у каждого sibса носителя мутации есть 25%-ная вероятность быть больным, 50%-ная вероятность быть бессимптомным носителем и 25%-ная вероятность не получить мутацию от родителей и не быть носителем.

Если есть информация о наличии патогенных вариантов в семье, возможно проведение тестирования на носительство у родственников из группы риска, а также пренатальное и предимплантационное генетическое тестирование.

Рис.7.7. Схема аутосомно-рецессивного варианта наследования



Диагностика

Клинические проявления, указывающие на заболевание

Следующие клинические проявления указывают на наличие синдрома Маринеско-Шегрена (MSS):

- Мозжечковая атаксия с атрофией мозжечка, дизартрией и нистагмом
- **МРТ.** Атрофия мозжечка, обычно более выраженная в черве мозжечка, чем в полушариях
- Катаракта с ранней манифестацией (не обязательно врожденная)
- Миопатия, мышечная слабость и гипотония
- **Концентрация КФК в сыворотке крови.** Нормальный или умеренно повышенный уровень (обычно в 2-4 раза превышающий норму)
- **ЭМГ.** Только миопатические признаки
- **Биопсия мышц**

Световая микроскопия. Изменение размера мышечных волокон, атрофические волокна, замещение жировой ткани и образование вакуолей в опоре при световой микроскопии

Электронная микроскопия. Аутофагические вакуоли, мембранные завитки и электронно-плотные двухмембранные структуры, связанные с ядрами (специфическая ультраструктурная особенность MSS) [Krieger et al., 2013]

Дополнительные характеристики:

1. Задержка психомоторного развития
2. Гипергонадотропный гипогонадизм (т.е. первичная недостаточность половых желез)
3. Низкий рост
4. Различные аномалии скелета, включая сколиоз; укорочение пястных костей, плюсневых костей и фаланг пальцев; дисплазию

тазобедренных суставов; плоско-вальгусную стопу; и клиновидную грудь

Заключение по данному клиническому случаю [28]

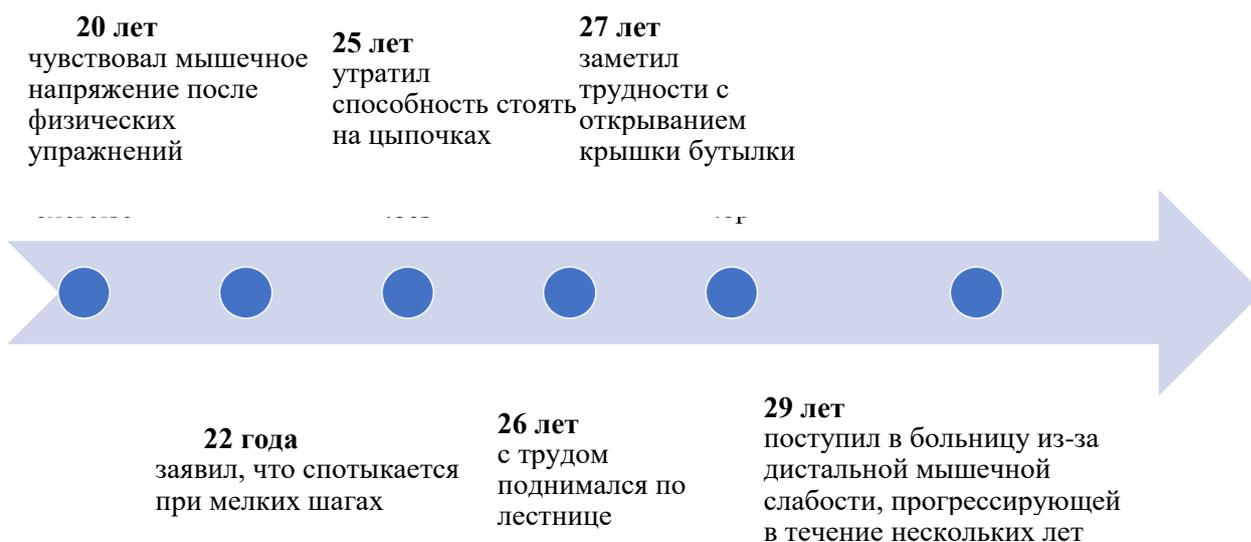
1. Синдром Маринеско-Шегрена (MSS) характеризуется мозжечковой атаксией с атрофией мозжечка, дизартрией, нистагмом, ранней (не обязательно врожденной) катарактой, миопатией, мышечной слабостью и гипотонией.
2. Дополнительные признаки могут включать задержку психомоторных реакций, гипергонадотропный гипогонадизм, низкий рост и различные аномалии скелета.
3. У детей с MSS обычно наблюдается мышечная гипотония в раннем младенчестве; слабость дистальных и проксимальных мышц в возрасте от 10 лет.
4. Позже становятся заметными мозжечковые проявления стволовой атаксии, дисдиадохокинезии, нистагма и дизартрии.
5. Ухудшение двигательной функции прогрессирует в течение нескольких лет, затем стабилизируется. Возраст и степень тяжести при остановке данного процесса предсказать невозможно.
6. Катаракта может развиваться быстро и обычно требует удаления хрусталика в возрасте до 10 лет.
7. Хотя многие взрослые имеют тяжелые формы инвалидности, продолжительность жизни при MSS близка к нормальной.

Клинический случай 8. GNE-миопатия

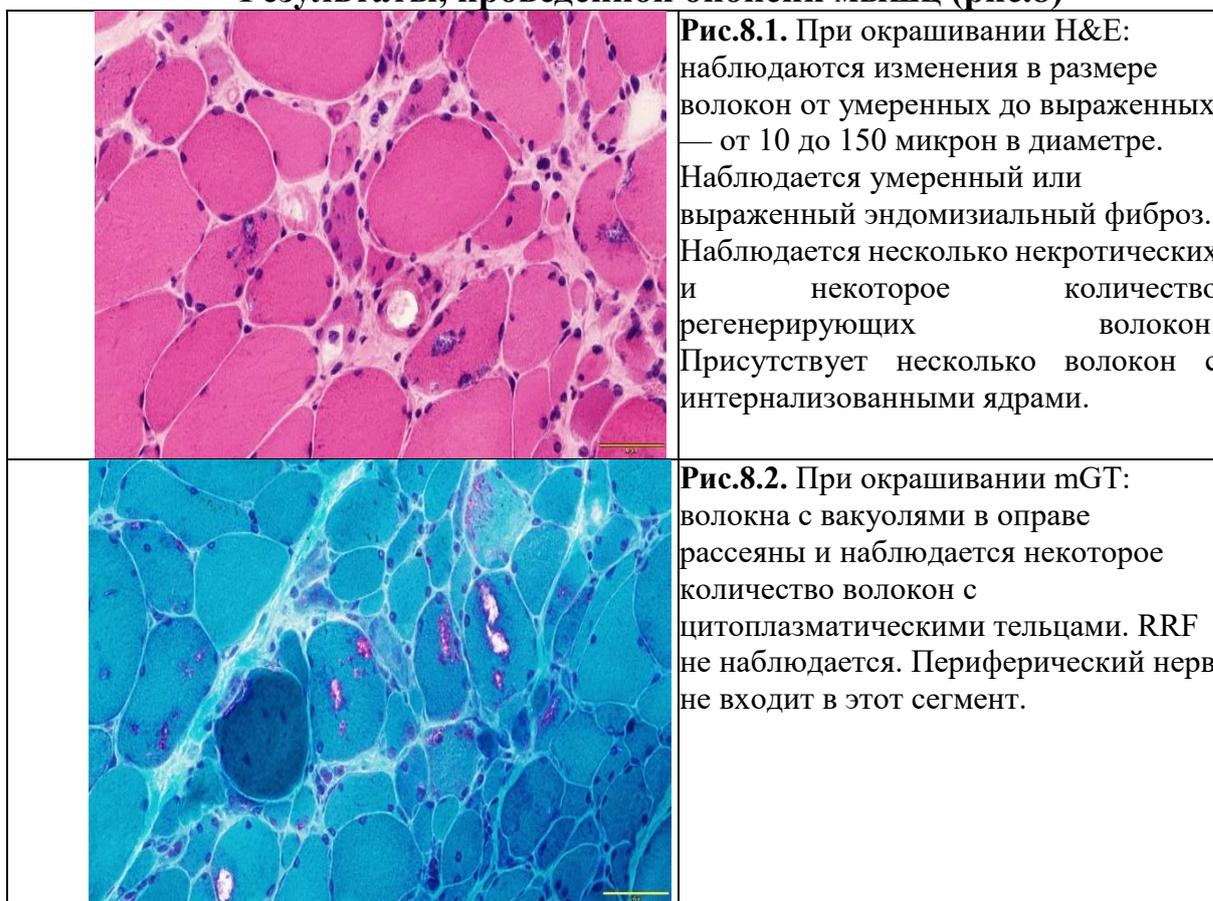
Описание случая: 29 лет, мужчина

1. Основная жалоба: слабость дистальных мышц
 2. Анамнез: нервно-мышечных заболеваний в семье нет, кровосмешения нет
 3. Медицинский осмотр: мышечная слабость и атрофия преимущественно в дистальных отделах. Проксимальные мышцы также поражены, за исключением четырехглавой мышцы. Мышцы лица не затронуты. Кистевой жим составил 10 кг (справа) и 8,7 кг (слева). Не может стоять ни на носках, ни на пятках. Также не может встать из сидячего положения без посторонней помощи. Может ходить самостоятельно, но при подъеме по лестнице опирается на перила. СХР снижены.
 4. Данные лабораторных исследований: КФК 386 МЕ/л (норма 62-287)
 5. ЭМГ: фибрилляции, положительные острые волны, раннее рекрутирование, полифазные единицы с низкой амплитудой и короткой продолжительностью
 6. КТ мышц: атрофия мышц в дистальных отделах голеней и задней поверхности бедер. Четырехглавая мышца бедра не затронута.
-

Таблица 8.1. История заболевания



Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.8)



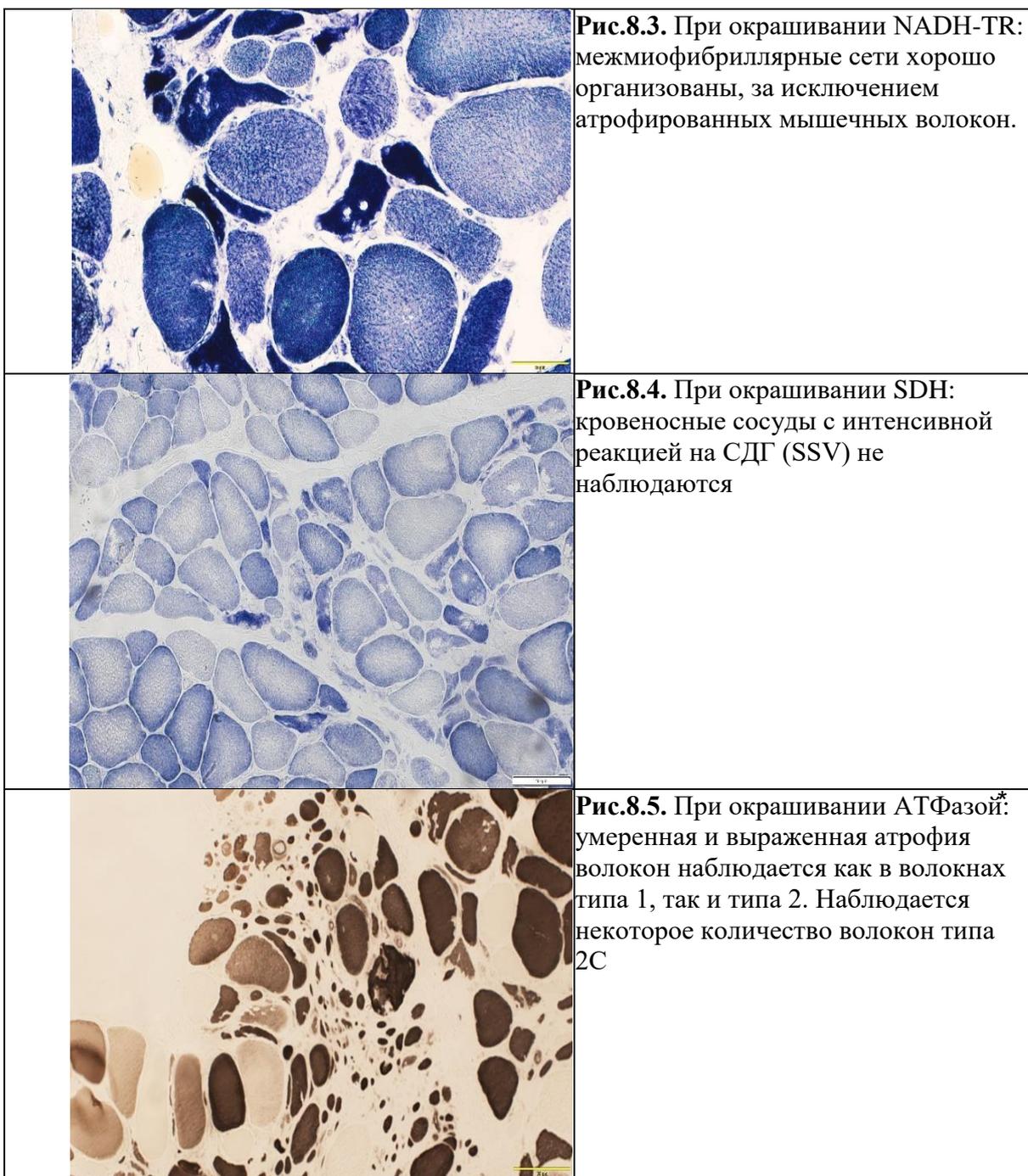


Таблица 8.2. *Интерпретация результатов окрашивания волокон АТФазой

	Тип 1	Тип 2А	Тип 2В	Тип 2С
АТФаза 10,4-10,7	белый	коричневый	коричневый	коричневый
АТФаза 4,6	коричневый	белый	коричневый	коричневый
АТФаза 4,2	коричневый	белый	белый	коричневый

Интерпретация патологических находок данного случая:

Миогенные изменения с:

- 1) изменением размера волокон от умеренного до выраженного
- 2) несколькими некротическими и некоторым количеством регенерирующих волокон
- 3) волокнами с интернализированными ядрами
- 4) умеренным до выраженного фиброзом эндомизия
- 5) рассеянными волокнами с вакуолями в оправе
- 6) некоторым количеством волокон с цитоплазматическими тельцами
- 7) атрофией волокон типа 1 и 2 от умеренной до выраженной
- 8) некоторым количеством волокон типа 2С

Приведенные выше данные свидетельствуют о миогенном заболевании. По ходу получения клинических данных повышается вероятность постановки GNE-миопатии. Следует провести дополнительное ИГХ-исследование и генетический анализ при обнаружении мутации в гене GNE

Литературная справка [29]

GNE-миопатия (миопатия Нонаки) редкая рецессивная мышечная дистрофия, связанная с геном GNE, участвующим в синтезе сиаловой кислоты.

Диагноз следует рассматривать в первую очередь у пациентов со слабостью дистальных мышц (отвислая стопа) в раннем взрослом возрасте (возможны и другие симптомы манифестации заболевания).

Заболевание медленно прогрессирует, вовлекая другие мышцы нижних и верхних конечностей, с выраженным поражением четырехглавой мышцы.

В типичных результатах биопсии пораженных мышц наблюдаются вакуоли в оправе (аутофагические), агрегация различных белков и изменение размера волокон.

Диагноз подтверждается секвенированием гена GNE.

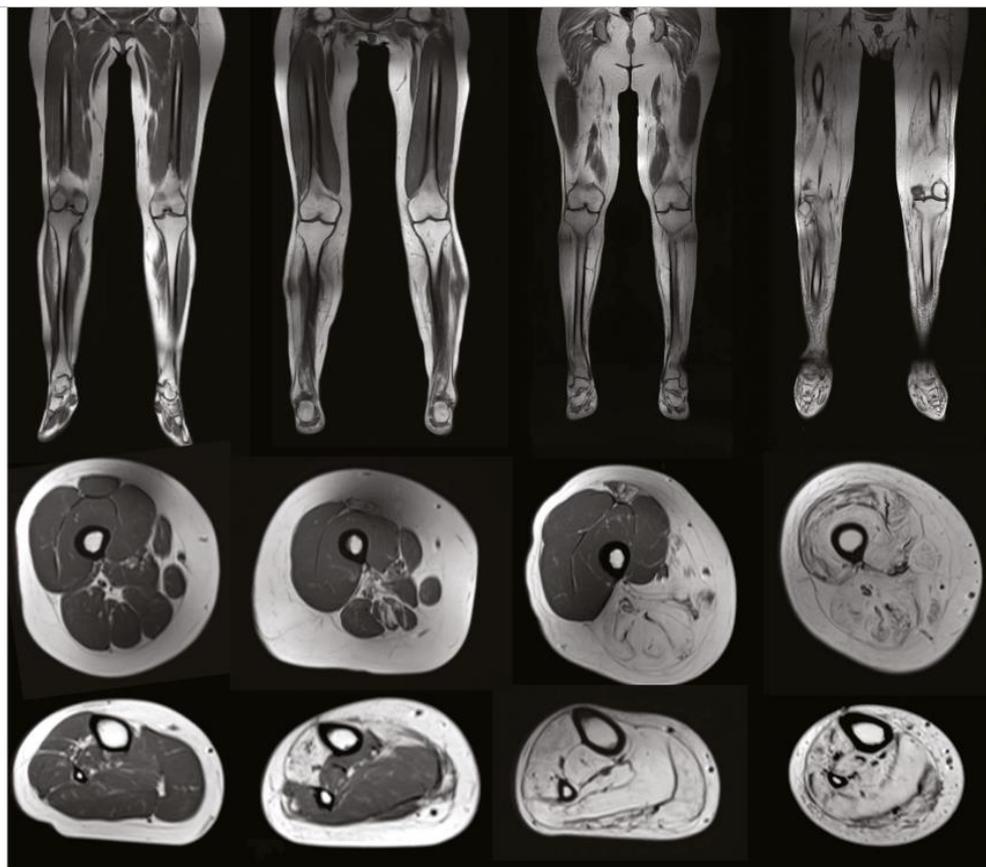
За прошедшие годы был достигнут значительный прогресс в понимании и лечении GNE-миопатии, однако исследователи все еще находятся в поисках конечной цели для разработки эффективной терапии.

Это одна из **первых наследственных миопатий**, в отношении которой в настоящее время проводится оценка логической **метаболической терапии и активно разрабатывается генная терапия**.

Поскольку в настоящее время проводятся клинические испытания потенциальных методов лечения GNE-миопатии, пациенты с GNE-миопатией нуждаются в своевременной постановке диагноза.

Ранняя диагностика может помочь добиться максимального эффекта такой терапии и снизить тревожность и необходимость проведения ненужных исследований у этих пациентов.

Рис.8.6. Прогрессирующее поражение мышц при GNE-миопатии [30].



Репрезентативные МРТ-снимки мышц нижних конечностей пациентов с GNE-миопатией с прогрессированием заболевания слева направо. Коронарные T1-взвешенные МРТ-изображения мышц (верхние снимки). Аксиальные T1-взвешенные изображения средней части бедра (средние снимки). Аксиальные T1-взвешенные изображения голени (нижние снимки). Сначала прогрессирующая мышечная атрофия нижних конечностей проявляется в передней большеберцовой мышце, затем вовлекаются мышцы икр и задней поверхности бедра и, наконец, четырехглавая мышца на поздних стадиях заболевания.

Заключение

GNE-миопатия, ранее известная как наследственная миопатия с включением внутриклеточных телец (НВМ) или миопатия Нонака, является редким аутосомно-рецессивным мышечным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей атрофией скелетных мышц. Распространенность этого заболевания, по оценкам, составляет от 1 до 9:1 000 000

Информацию можно получить в Национальной медицинской библиотеке США, включая Genetics Home Reference (Главная справочная

страница по генетике (<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/inclusionbody-myopathy-2>).

Наконец, ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) предоставляет информацию о проводимых по всему миру клинических исследованиях, соответствующих требованиям к испытуемым пациентам и правилам этической экспертизы.

Клинический случай 9. Миозит с включением внутриклеточных телец

Описание случая: 68 лет, мужчина

Основная жалоба: слабость мышц ног и снижение силы захвата

Анамнез: доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний в семье нет, кровосмешения нет

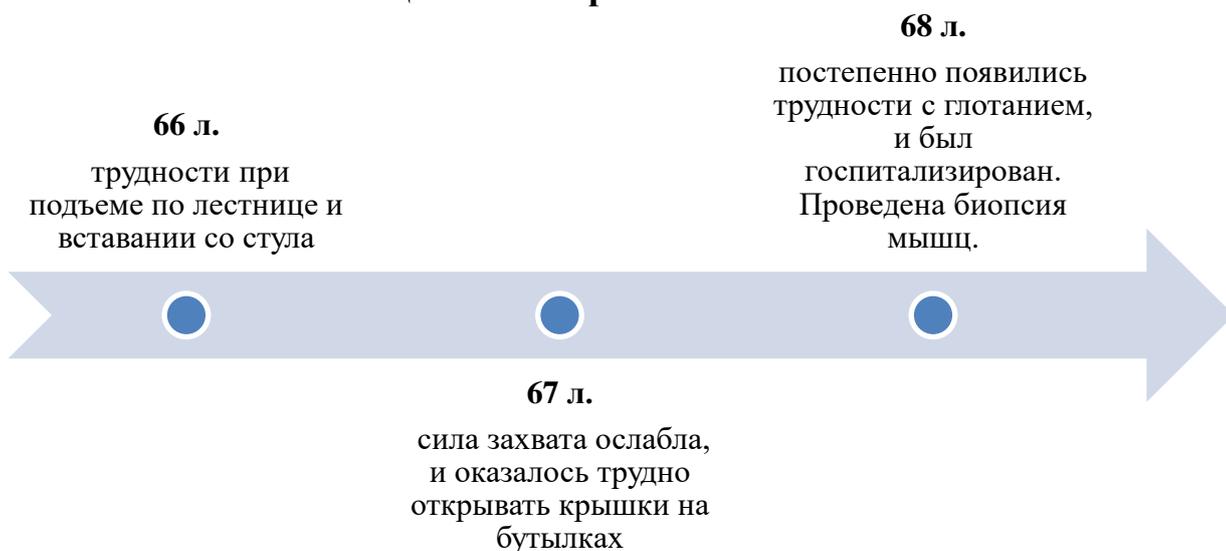
Медицинский осмотр: отмечалась легкая слабость в основном в проксимальных отделах конечностей. Кистевой жим составил 19 кг (справа) и 18 кг (слева). Пальцы и четырехглавые мышцы атрофированы. Симптом Говерса положительный. Ходит самостоятельно, но при подъеме по лестнице опирается на перила. СХР снижены. Слабости мышц шеи не наблюдается. Мышцы лица не вовлечены. Речь нормальная. Трудности при проглатывании твердой пищи.

Данные лабораторных исследований: КФК: 378 МЕ/л (норма 62-287)

ЭМГ: миопатические изменения в двуглавой мышце плеча и прямой мышце бедра

КТ мышц: атрофия мышц предплечья и бедра

Таблица 9.1. История заболевания



Результаты, проведенной биопсии мышц данного пациента (рис.9)

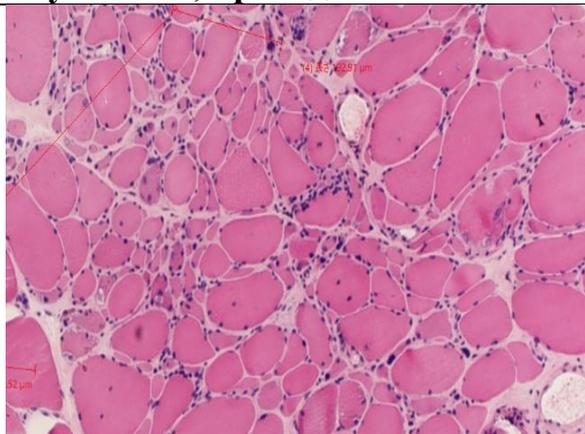


Рис.9.1. При окрашивании Н&Е: изменения размеров волокон от умеренных до выраженных от 7 до 96 микрон в диаметре. Наблюдается несколько некротических и некоторое количество регенерирующих волокон. Наблюдается умеренная инфильтрация мононуклеарными клетками. Наблюдается выраженный эндомизиальный фиброз. Присутствует несколько волокон с внутренними ядрами

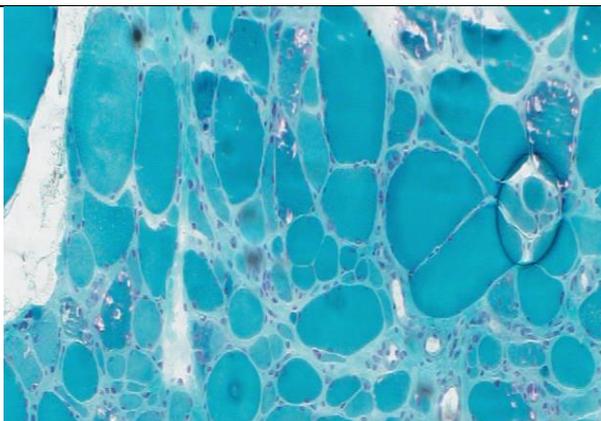


Рис.9.2. При окрашивании mGT: наблюдается некоторое количество волокон с вакуолями в оправе, разорванные красные мышечные волокна (RRF), немалиновые тельца не наблюдаются. Периферический нерв не входит в этот сегмент.

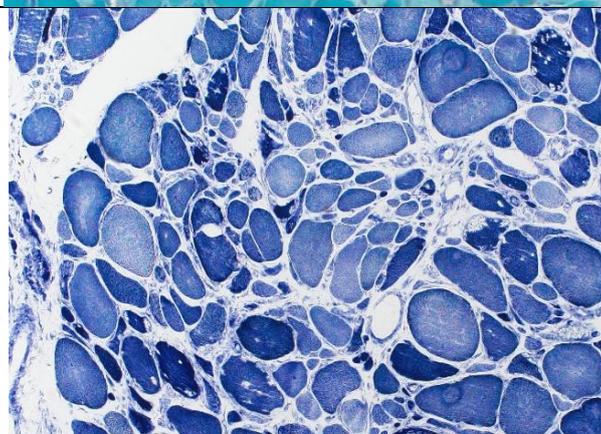


Рис.9.3. При окрашивании NADH-TR: межмиофибриллярные сети слегка нарушены.

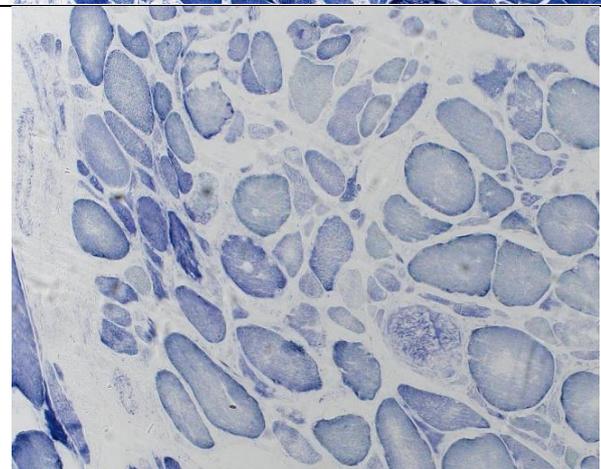


Рис.9.4. При окрашивании СДГ: кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на SDH (SSV) не наблюдаются

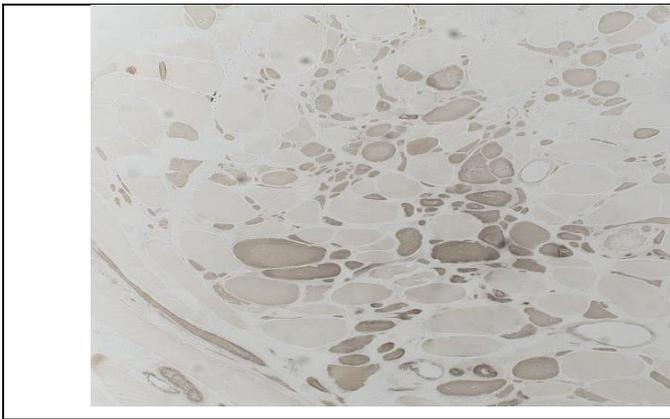


Рис.9.5. При окрашивании АТФазой: выраженная атрофия волокон типа 2. Волокна типа 2С, рассеянные

Иммуногистохимия

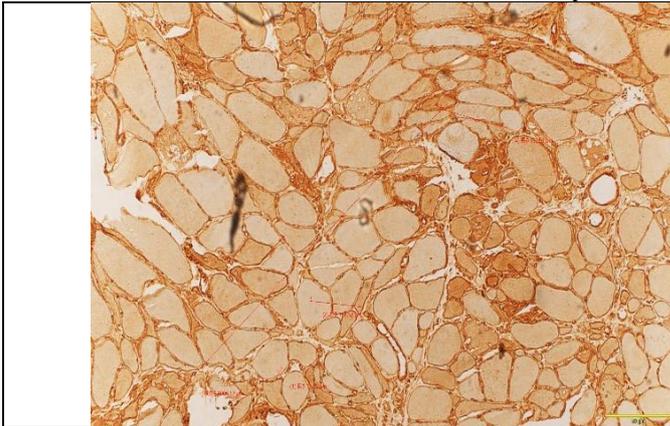


Рис.9.6. Показатель HLA-ABC заметно повышен

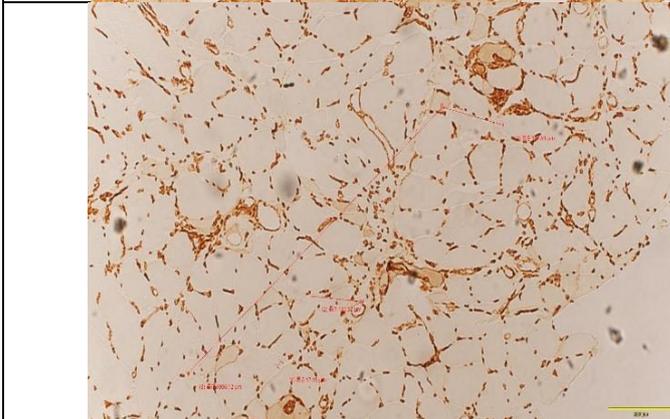


Рис.9.7. Показатель HLA-DR заметно повышен

Интерпретация патологических находок данного клинического случая

Миопатические изменения с:

1. изменением размера волокон от умеренного до выраженного
2. некоторым количеством некротических волокон
3. некоторым количеством регенерирующих волокон
4. выраженным эндомизиальным фиброзом
5. некоторым количеством волокон с интернализированными ядрами
6. некоторым количеством волокон с вакуолями в опрае
7. выраженной атрофией волокон типа 2
8. рассеянными волокнами типа 2С

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о хроническом миопатическом процессе.

Основные выводы по данному клиническому случаю:

Возраст манифестации заболевания (66 лет)

Слабость четырехглавой мышцы и сгибателей пальцев

Трудности при проглатывании твердой пищи

КТ: Атрофия мышц предплечья и бедра

Патоморфологический хронический миопатический процесс

Волокна с вакуолями в оправе

При ИГХ волокна с экспрессией HLA-ABC и DR

Таким образом, все приведенные выше данные являются ключевыми признаками миозита с включением внутриклеточных телец (IBM).

Литературная справка:

Основные моменты, принимаемые во внимание при IBM [30,31,32]

Миозит с включением внутриклеточных телец (IBM) прогрессирует медленно, и обычно первоначально вместо него ставят диагноз артрит или полимиозит; IBM ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями и другими аутоиммунными заболеваниями и сопряжен с высокими затратами.

Для IBM характерно раннее поражение четырехглавой мышцы и сгибателей среднего пальца. Однако важно распознавать менее распространенные проявления (например, дисфагию).

При IBM наблюдается слабость сгибателей пальцев и разгибателей колена, а также инвазия мышечного волокна цитотоксическими Т-клетками, что отличает данное заболевание от большинства других заболеваний мышц.

При выборе оптимальной мышцы для биопсии полезно провести клиническую оценку и МРТ мышц.

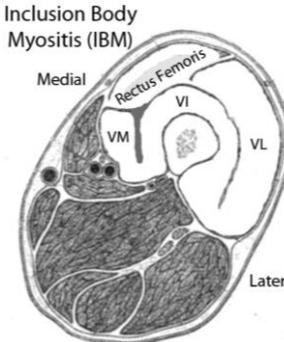
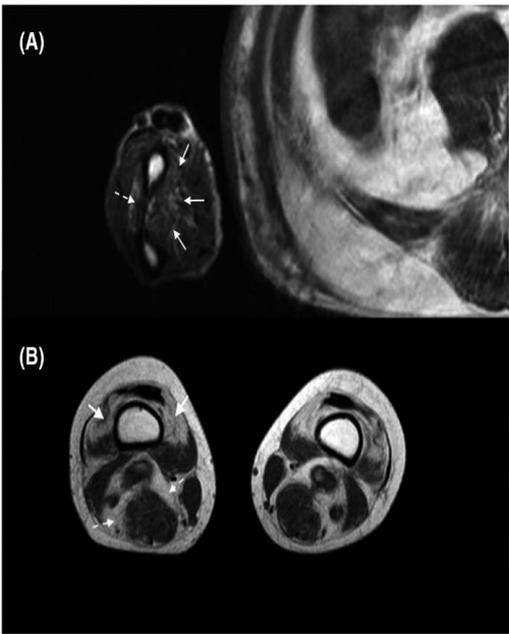
У IBM более широкий спектр аутоиммунных Т-клеточных аномалий, чем у любого другого заболевания мышц.

Клинико-патологическая корреляция является обязательной при интерпретации результатов биопсии мышцы и определении направления дальнейшего окрашивания.

МРТ также может помочь в определении характера поражения мышц, чтобы отличить IBM от других первичных заболеваний мышц, таких как наследственные миопатии.

Признаки воспаления в результатах биопсии мышц встречаются при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит, IBM и иммуноопосредованные некротизирующие миопатии) и при некоторых наследственных заболеваниях мышц, таких как плече-лопаточно-лицевая миопатия и другие генетические мышечные дистрофии, в частности дисферлинопатии.

Таблица 9.2. Результаты нейровизуализации мышц при ИВМ [32]

 <p>Inclusion Body Myositis (IBM)</p> <p>Medial</p> <p>Rectus Femoris</p> <p>VI</p> <p>VM</p> <p>VL</p> <p>Lateral</p> <p>Общие характеристики: асимметрия Руки: глубокий сгибатель пальцев Бедро: портняжная мышца, четырехглавая мышца Нога: икроножная, медиальная https://neuromuscular.wustl.edu/</p>	 <p>(A)</p> <p>(B)</p>	<p>Аксиальный срез, T1, пациент с ИВМ</p> <p>(А) Мышцы верхних конечностей с умеренным жировым замещением мышц предплечья, затрагивающим преимущественно глубокие сгибатели пальцев (обычные стрелки) и в меньшей степени разгибатели (пунктирные стрелки).</p> <p>(Б) Мышцы нижних конечностей с поражением дистальных отделов, атрофия мышц (потеря объема с увеличением жировой ткани между мышцами, пунктирные стрелки) и замещение жира, происходящее главным образом в четырехглавой мышце бедра (обычные стрелки).</p>
---	--	---

Заключение

Дегенеративные изменения, которые могут возникать при IBM, включают многочисленные белковые агрегаты миоволокон, связанные со стрессом эндоплазматического ретикулума.

Устойчивость к лечению, вероятно, связана с невозможностью при использовании современных методов лечения ингибировать или истощать высокодифференцированную популяцию памяти эффекторов и терминально дифференцированных Т-клеток-эффекторов, присутствующих при IBM.

Растущее число доказательств того, что IBM является аутоиммунным заболеванием, опосредованным Т-клетками, дает надежду на то, что будущие методы лечения, направленные на истощение этих клеток, окажутся эффективными.

Случай 10. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

женщина, 35 лет

Основная жалоба: слабость мышц ног и снижение силы захвата

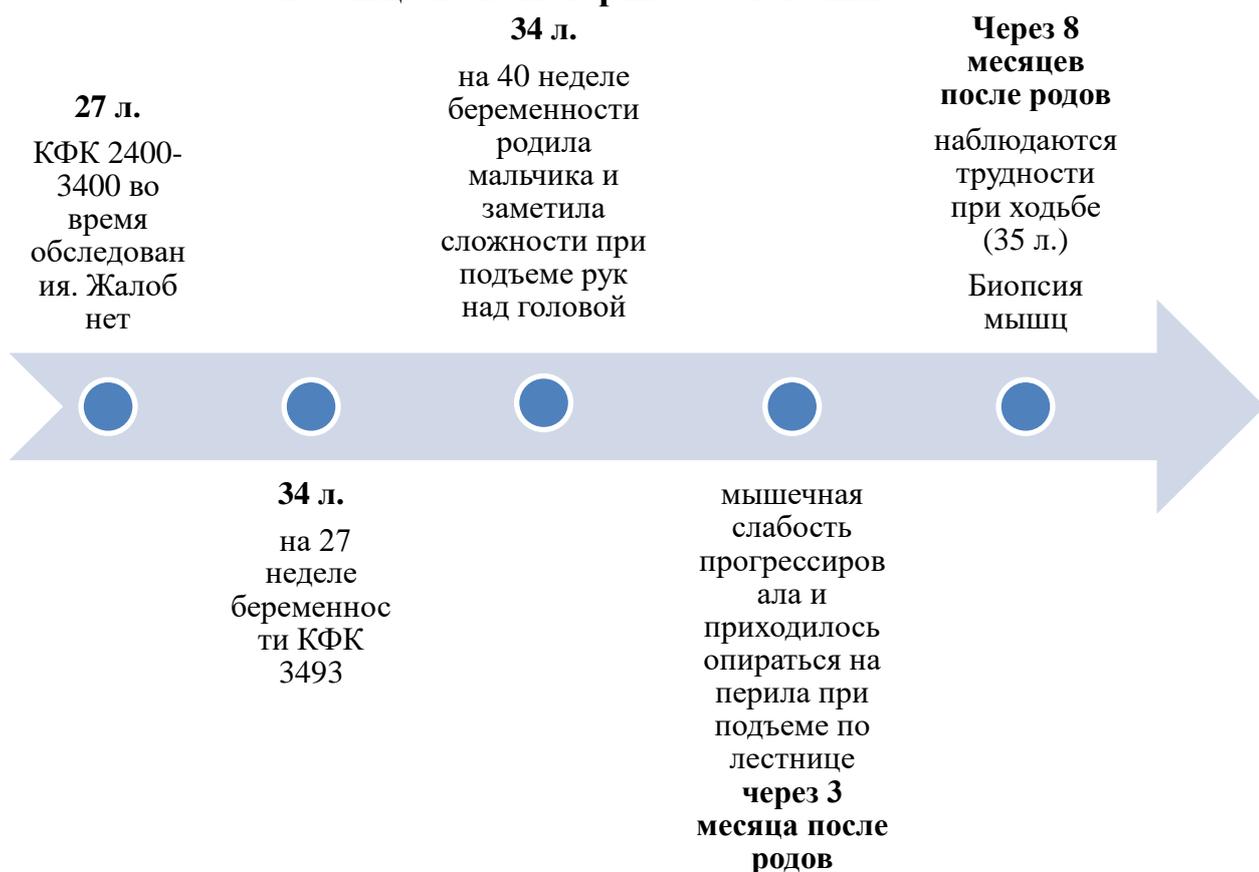
Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний нет, кровосмешения нет

Медицинский осмотр: отмечается выраженная слабость в основном в проксимальной группе мышц, 2-3 балла по шкале MRS. Сила дистальных мышц в пределах нормы. Гипертрофии или атрофии икроножных мышц нет. Симптом Говерса положительный. Походка «утиная» (миопатическая). СХР снижены. Поражения мышц лица нет. Дисфагии или дизартрии не наблюдалось.

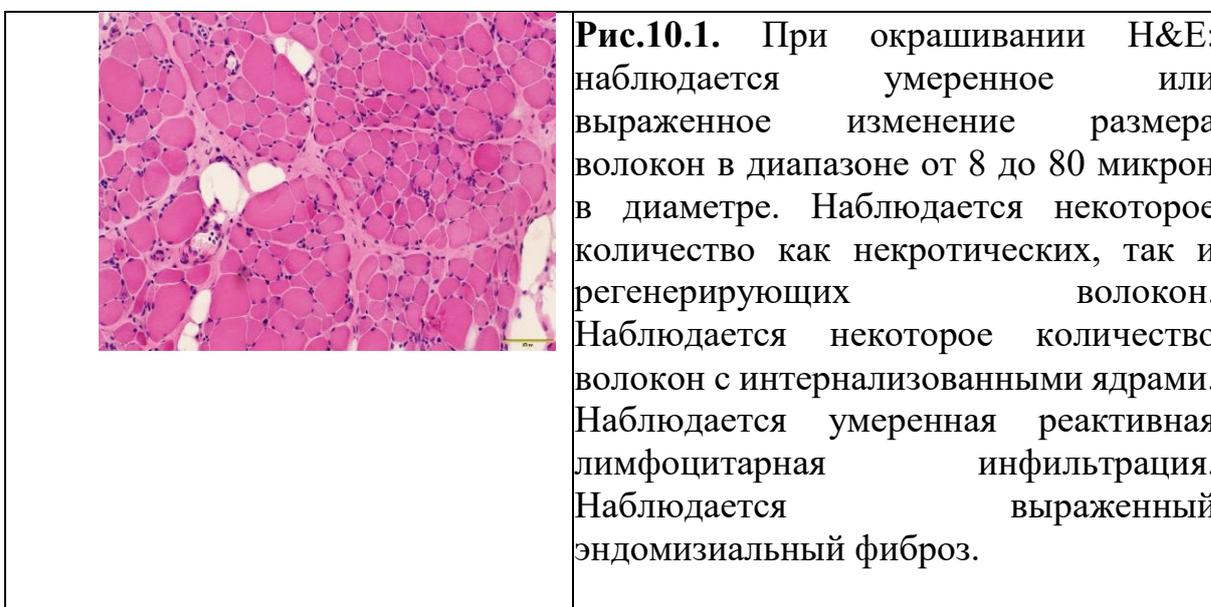
Данные лабораторных исследований: КФК 7930 МЕ/л (норма 45-163), **антитела:** Jo-1 (-), ANA (-)

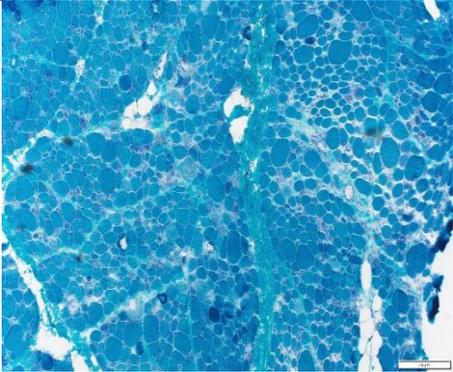
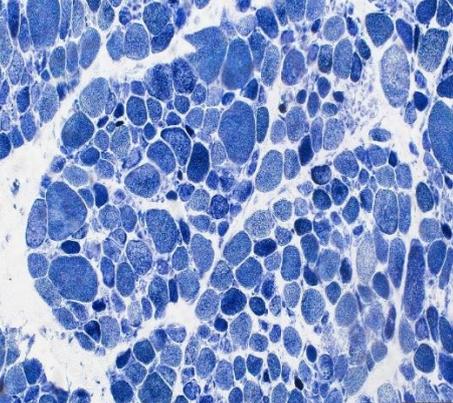
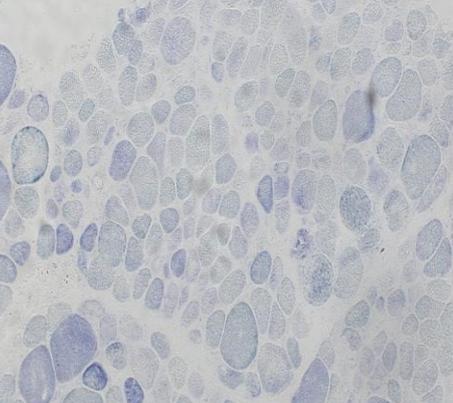
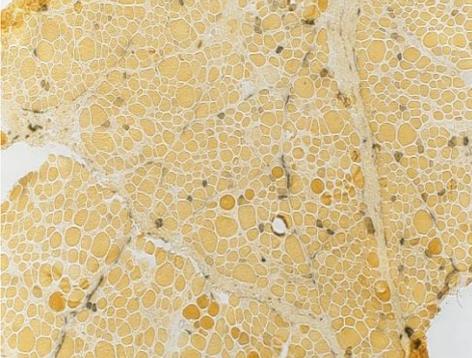
ЭМГ: Раннее рекрутирование, фибрилляция и положительные острые волны, полифазные единицы с низкой амплитудой волны. CRD в некоторых мышцах.

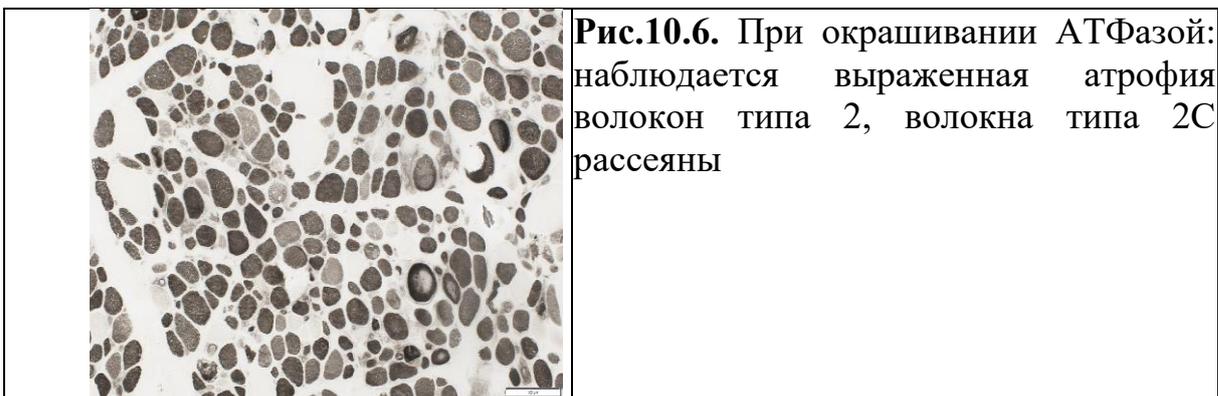
Таблица 10.1. История заболевания



Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.10)



	<p>Рис.10.2. При окрашивании mGT: немалиновых телец, разорванных красных мышечных волокон и вакуолей в оправе не наблюдается. Периферический нерв не входит в этот сегмент.</p>
	<p>Рис.10.3. При окрашивании NADH: межмиофибриллярные сети нарушены, особенно в атрофированных волокнах</p>
	<p>Рис.10.4. При окрашивании СДГ: кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на SDH (SSV) не наблюдаются</p>
	<p>Рис.10.5. При окрашивании ЩФ: ферментативная активность слабо выражена в перимизии и регенерирующих волокнах</p>

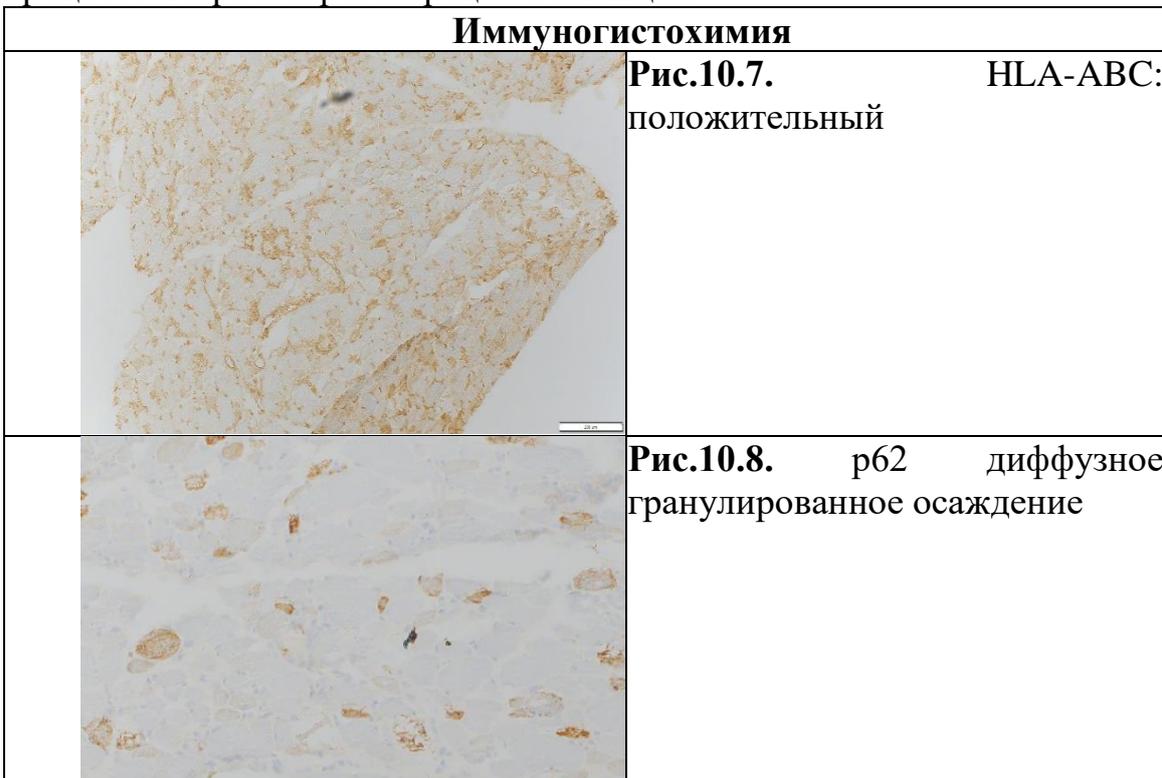


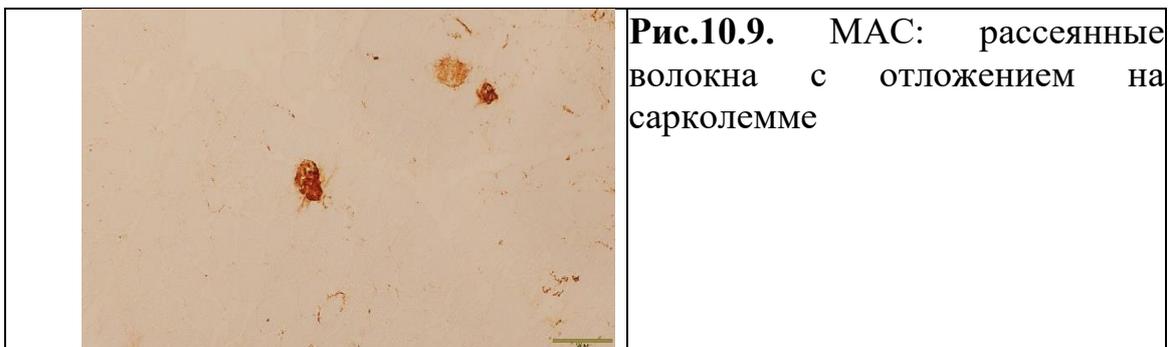
Интерпретация патологических находок данного случая

Миопатические изменения с:

1. изменением размера волокон от умеренного до выраженного.
2. некоторым количеством некротических и регенерирующих волокон
3. некоторым количеством волокон с интернализированными ядрами
4. выраженным эндомизиальным фиброзом
5. выраженной атрофией волокон 2 типа
6. рассеянными волокнами 2С типа

Заключение: Приведенные выше данные свидетельствуют о хроническом процессе некроза и регенерации в мышцах.





ИГХ показывает рассеянные волокна с отложением МАС на сарколемме, при окрашивании р62 — диффузное гранулярное отложение, что указывает на **иммуноопосредованную некротизирующую миопатию**.

Основные выводы по данному случаю

1. Необъяснимое повышение уровня КФК на 2400-3400 МЕ/л в возрасте 27 лет
2. Беременность и роды как триггер в 34 года
3. Основная жалоба: прогрессирующая мышечная слабость
4. Повышение КФК до 7930 МЕ/л
5. ЭМГ: Раннее рекрутирование, фибрилляция и положительные острые волны, полифазные единицы с низкой амплитудой волны. CRD в некоторых мышцах.
6. Результаты биопсии мышц свидетельствуют о хронических процессах некроза и регенерации
7. При ИГХ имеются рассеянные волокна с отложением МАС на сарколемме, при р62 — диффузное зернистое отложение.

Все вышесказанное позволяет указывать на иммуноопосредованную некротизирующую миопатию

Таблица 10.2. Рекомендуемый алгоритм диагностики

Пациент с высоким уровнем КФК и необъяснимой прогрессирующей мышечной слабостью



Литературная справка по иммуно-опосредованным некротизирующим миопатиям (IMNM): [21]

Иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ) является новым заболеванием в группе воспалительных миопатий.

Это группа миопатий, связанных с аутоантителами к частицам распознавания сигналов (анти-SRP), и в некоторых случаях со злокачественными новообразованиями, лечением статинами или активной вирусной инфекцией.

ИОНМ встречается у детей, подростков и взрослых

Клиническая картина: слабость проксимальных мышц, обычно острое или подострое начало, медленно прогрессирующее течение, обладает признаками, присущими конечностно-поясной мышечной дистрофии, уровень КФК > 3000 МЕ/л

Биопсия мышц с помощью ИГХ может помочь в постановке диагноза

Ответ на стероиды — слабый, но могут быть эффективными другие иммуносупрессивные препараты.

Клинический случай 11. Митохондриальное заболевание

Описание случая: 12 лет 4 месяца, девочка

Основная жалоба: птоз, офтальмоплегия

Анамнез: не отягощенный

Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний нет

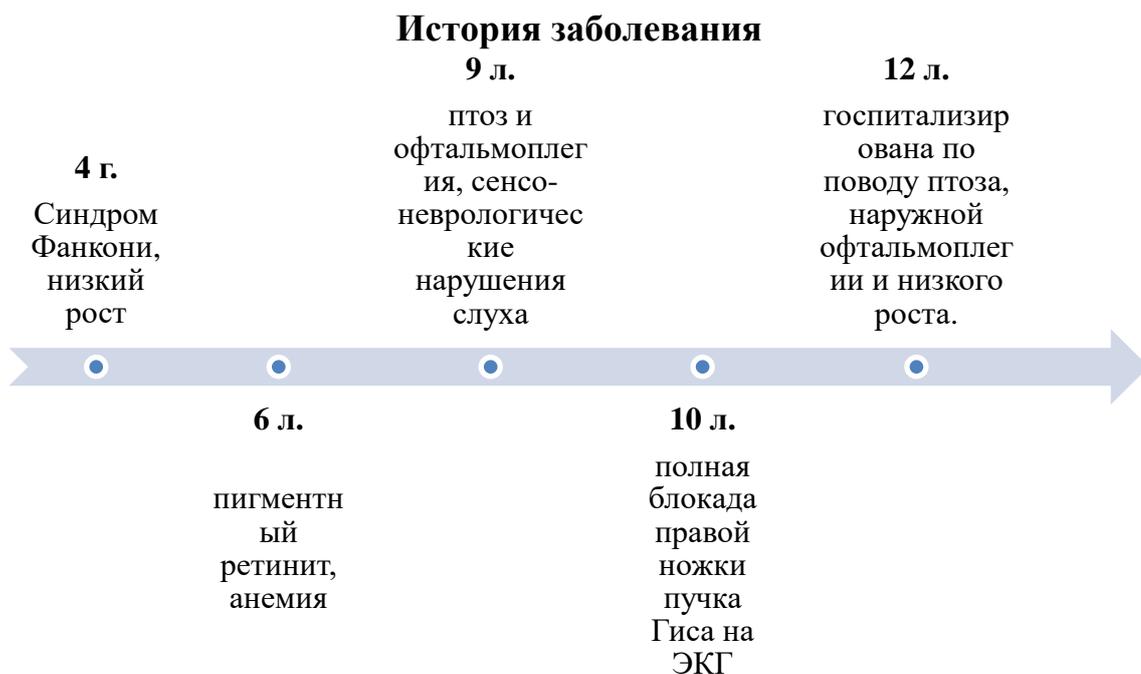
Медицинский осмотр: рост — 114 см, вес — 18,9 кг. IQ на пограничном уровне. Нейросенсорная тугоухость. Отмечается гирсутизм в нижней части спины. Птоз и почти полная офтальмоплегия. Мышечной слабости в конечностях нет. Неспособность пройти тест "тандемная походка".

Данные лабораторных исследований: КФК: 66 МЕ/л (норма: 45-163)
Лактат (кровь) 27,7; (СМЖ) 44,8 (3,0-17,0)

Зрительный нерв: пигментный ретинит

Проверка стволомозговых слуховых вызванных потенциалов: волна 2 отсутствует

ЭКГ: полная блокада правой ножки пучка Гиса



Что мы имеем после анализа клинических данных?

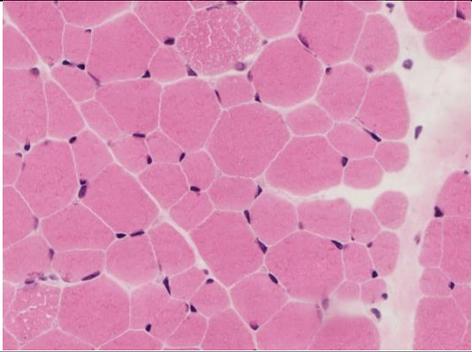
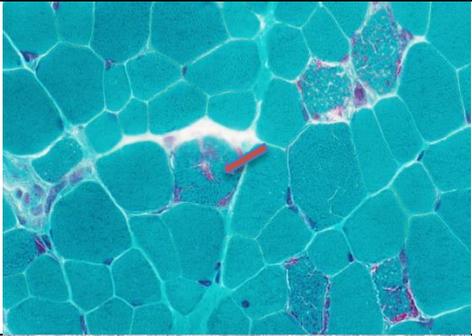
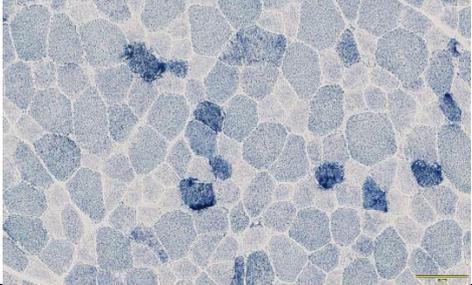
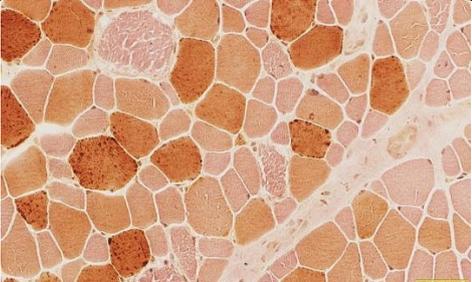
Птоз, офтальмоплегия, невысокий рост (рост 114 см и вес 18,9 кг <3 δ), IQ на пограничном уровне. Сенсоневральная тугоухость (слуховая реакция ствола мозга: отсутствует 2 волна, гирсутизм в нижней части спины. Мышечной слабости в конечностях нет. Неспособность пройти тест "тандемная походка", пигментный ретинит, лактатный ацидоз (уровень лактата в крови 27,7↑; в СМЖ 44,8 ↑(3,0-17,0), аритмия (полная блокада правой ножки пучка Гиса).

Обычный ребенок в раннем детстве. Начало заболевания в возрасте 4 лет. Постепенное прогрессирование симптомов, общее поражение

Подозрение на нарушение работы митохондрий

Как это доказать?

Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.11)

	<p>Рис.11.1. При окрашивании Н&Е: размер волокон незначительно варьируется от 20 до 70 микрон в диаметре. Эндомизиального фиброза не наблюдается. Некоторые волокна имеют зернистую структуру.</p>
	<p>Рис.11.2. При окрашивании mGT: наблюдается несколько разорванных красных мышечных волокон (RRF)(красная стрелка). Вакуолей в оправе или немалиновых телец не наблюдается. Пучки периферических нервов хорошо миелинизированы</p>
	<p>Рис.11.3. При окрашивании СДГ: наблюдаются RRF, кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на СДГ (SSV) не наблюдаются</p>
	<p>Рис.11.4. При окрашивании ЦОГ наблюдаются очаговые СОХ-отрицательные RRF</p>

Интерпретация патологических находок этого случая

Миопатические изменения с:

1. незначительным изменением размера волокон
2. некоторым количеством очаговых СОХ-отрицательны разорванных красных мышечных волокон
3. некоторое количество 2С типа волокон.

Приведенные выше данные указывают на митохондриальную патологию. При хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (ХПНО) рекомендуется проведение генетического анализа!

Обзор информации из литературы [33]

ХПНО — это медленно прогрессирующее митохондриальное заболевание.

Оно может проявиться в любом возрасте и прогрессировать в течение 5-15 лет.

Первый симптом — птоз часто остается незамеченным пациентом до тех пор, пока веки не опускаются настолько, что возникает дефект поля зрения.

Во многих случаях пациенты запрокидывают голову назад, чтобы приспособиться к медленно прогрессирующему опущению век.

По мере того, как птоз достигает своей финальной стадии, пациенты начинают использовать лобную мышцу, чтобы помочь приподнять веки.

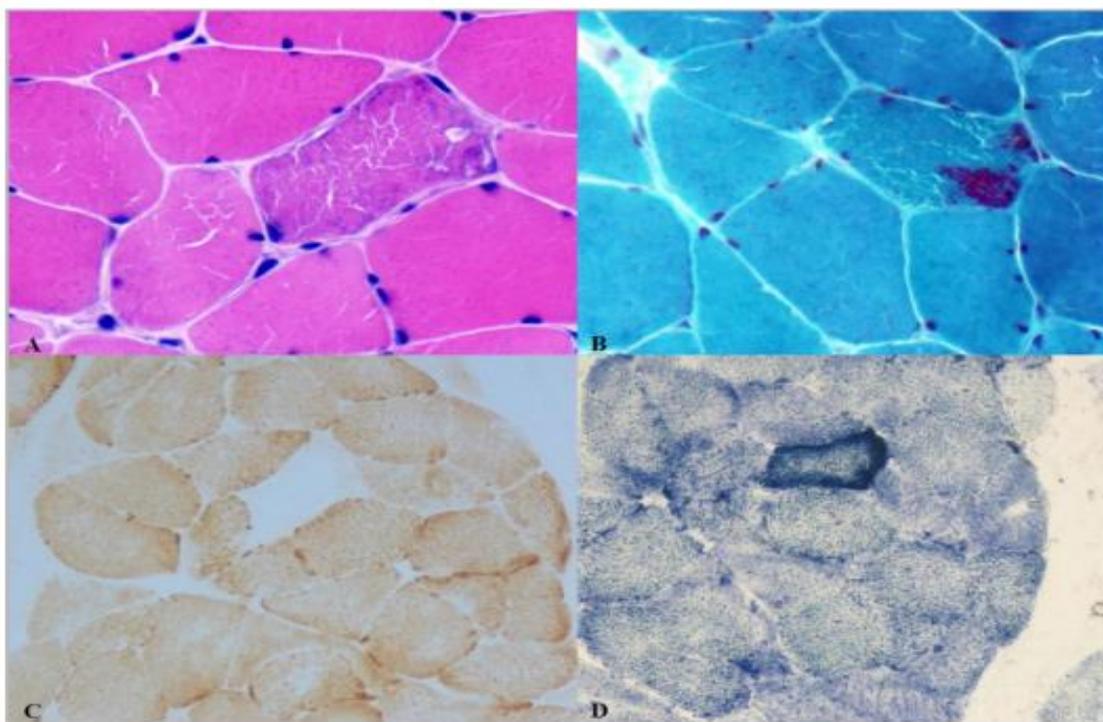
Уровень КФК может варьироваться от нормального до слегка или умеренно повышенного.

Таблица 11.1. Типичные митохондриальные синдромы [34]

Синдром	Относительная частота	Типичный признак(-и)	Сопутствующий признак(-и)	Наследование	Последние данные генетических исследований	Предпочтительный метод лечения
Синдром Альперса	Очень редко	Детская миоцереброгепатопатия		Аутосомно-рецессивный тип	Мутации <i>POLG</i> с вторичным истощением мтДНК	Симптоматическое (избегать вальпроата)
Аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва (ADOA)	Редко	Оптическая невропатия (слепота)		Аутосомно-доминантный тип	Мутации <i>OPA1</i>	Симптоматическое
Дефицит коэнзима Q10	Очень редко	Атаксия или миопатия или мультисистемное заболевание		Аутосомно-рецессивный тип	Различные ядерные гены	Коэнзим Q10
Синдром Кирнса-Сейра (KSS)	Часто	Глазная миопатия (птоз, офтальмопарез)	Атаксия, нарушения сердечной проводимости	Спорадический тип	Одиночная крупномасштабная делеция мтДНК	Симптоматическое
Наследственная зрительная невропатия Лебера (LHON)	Очень часто	Оптическая невропатия (слепота)		Материнский тип (низкая пенетрантность, выше у курящих мужчин)	Различные мутации мтДНК	Идебенон
Синдром Лея	Часто	Тяжелая детская энцефалопатия		Аутосомно-рецессивный тип, X-сцепленный или материнский	Различные мутации ядерной или мтДНК (например, m.8993T > G)	Симптоматическое
Митохондриальная энцефалопатия с молочнокислым	Часто	Инсультподобные эпизоды	Поражение сердца, потеря	Материнский тип	m.3243A>G	Симптоматическое

ацидозом и инсультоподобн ыми эпизодами (MELAS)			слуха, диабет			
Миоклоническая энцефалопатия с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF)	Часто	Миоклония	Атаксия, миопатия	Материнский тип	m.8344A>G	Симптоматическое (например, леветирацетам)
Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE)	Очень редко	Нарушение моторики желудочно- кишечного тракта	Лейкодистрофия, глазная миопатия, периферическая невропатия	Аутосомно- рецессивный тип	Мутации <i>TUMP</i>	Пересадка печени

Рис.11.5. Гистологические данные при митохондриальной миопатии [35]



(А, В) Разорванные красные мышечные волокна (окрашивание гематоксилином-эозином и Гомори, соответственно, в центре каждой панели), (С) Волокна с отрицательной реакцией при окрашивании цитохром-с-оксидазой (ЦОГ) ("белые" волокна, окрашенные ЦОГ) и (D) "Разорванные синие" волокна (окрашенные СДГ (сукцинатдегидрогеназой))

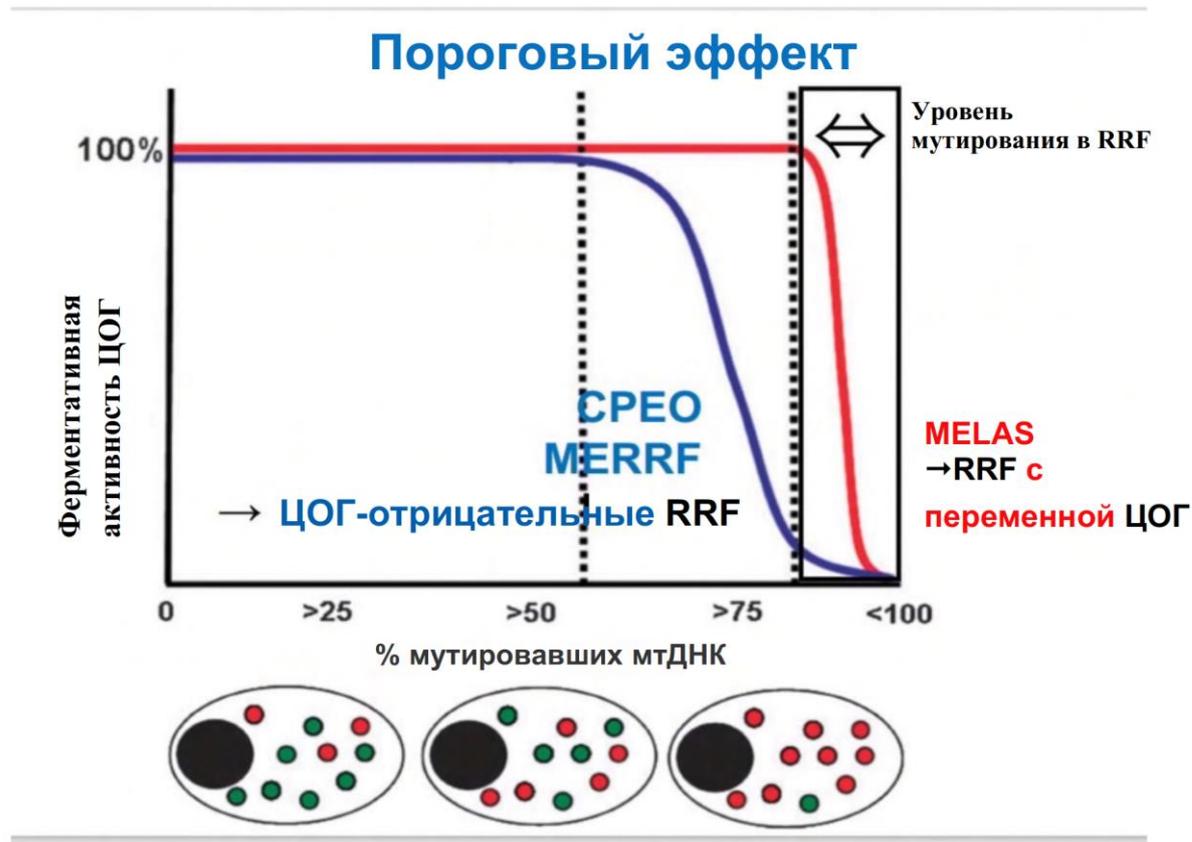
Таблица 11.2. RRF(разорванные красные мышечные волокна)

	mGT	СДГ	ЦОГ
	RRF	Сильно СДГ-реактивный Кровеносные сосуды (SSV)	Очаговый дефицит ЦОГ
CPRO	+	-	ЦОГ-отрицательные RRF (все RRF: ЦОГ-отрицательные)
MERRF	+	+	ЦОГ-отрицательные RRF (все RRF: ЦОГ-отрицательные) ЦОГ-отрицательные SSV (все SSV: ЦОГ-отрицательные)
MELAS	++	+	RRF SSVs с переменной ЦОГ
Лея	-	-	- (90%) ※ 10% (<i>SURF1</i> и т.д.): Полный дефицит ЦОГ

Дифференциально-диагностические признаки различных митохондриальных заболеваний

Подтип	мтДНК/гДНК	Возраст манифестации заболевания	Повышение уровня лактата (СМЖ)
CPRO (хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия)	Одиночная крупная делеция (de novo) <70%> Точечная мутация (материнская): например, m.3243A>G (RRF с переменной COX, но без SSV) Множественная делеция (из-за гена гДНК) ген гДНК (<i>ANTI, POLG, TP</i> и т.д.)	>20 лет *KSS: <20 лет	Незначительный
MERRF (миоклоническая энцефалопатия с разорванными красными мышечными волокнами)	Точечная мутация (материнская): m.8344A>G (часто). m.3243A>G и т.д.	24 года [от 6 до 48]	От незначительного до умеренного
MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды)	Точечная мутация (материнская): m.3243A>G <80%>. m.3271A>G, m.13513G>A, et	10 лет [от 2 до 40]	От незначительного до умеренного
Синдром Лея	Точечная мутация (материнская): <20%> m.8993T>G или C (Ho), m.9176T>G или C (Ho) <15%>, m.13513G>A (He), m.3243A>G (He), m.8344A>G (He) ген гДНК (<i>SURF1</i> <10%>, <i>PDHA1</i> <10%> и т.д.).	От младенческого до детского возраста	Выраженный (L/P >20, нормальный L/P: PDHC)

Таблица 11.3. Митохондриальные проявления в зависимости от % мутированной ДНК [36,37]



Распространенность митохондриальных заболеваний (МЗ) составляет по меньшей мере 1:8500 от общего числа живорождений.

Клинические признаки МЗ не являются специфичными и варьируются у разных пациентов, включая неврологические и не-неврологические проявления.

MELAS, распространенная МЗ, является прогрессирующим синдромом, при котором пациенты могут излечиться от одного фенотипа, а позже могут развиваться другие.

У пациентов с мутациями мтДНК заболевание может протекать бессимптомно или будет наблюдаться полиорганное поражение.

Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS), являются основными клиническими проявлениями, объединяющими митохондриальные заболевания, возникающие в результате митохондриальной дисфункции.

Распространенность синдрома MELAS, по оценкам, составляет 0,18:100 000 в Японии, 1,41:100 000 на северо-востоке Англии, 2:100 000 в Швеции, 18,4:100 000 в Финляндии и 236:100 000 в Австралии.

Возраст манифестации синдрома MELAS:

- 65-76% до 20 лет,

- 5-8% до 2 лет,
- 1-6% после 40 лет,

Клинические проявления синдрома MELAS чаще встречаются у детей, чем у взрослых [35]

Инсультоподобные эпизоды, наиболее важный симптом MELAS, характеризуются резким возникновением кортикального неврологического дефицита с типичными отклонениями на МРТ, не соответствующими нормальному распределению магистральных артерий.

Возможный патогенез инсультоподобных эпизодов описан ниже [38].

Рис.11.6. Спектр клинических проявлений при митохондриальных заболеваниях

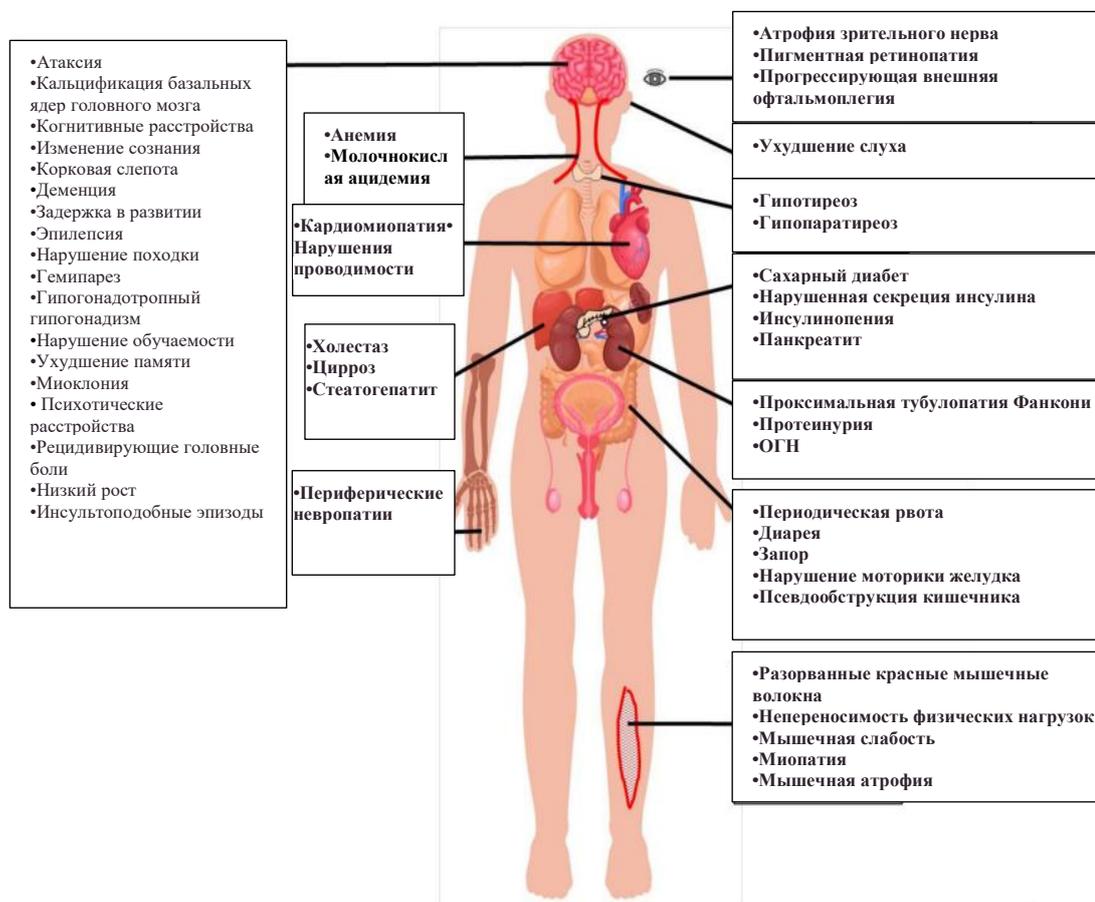
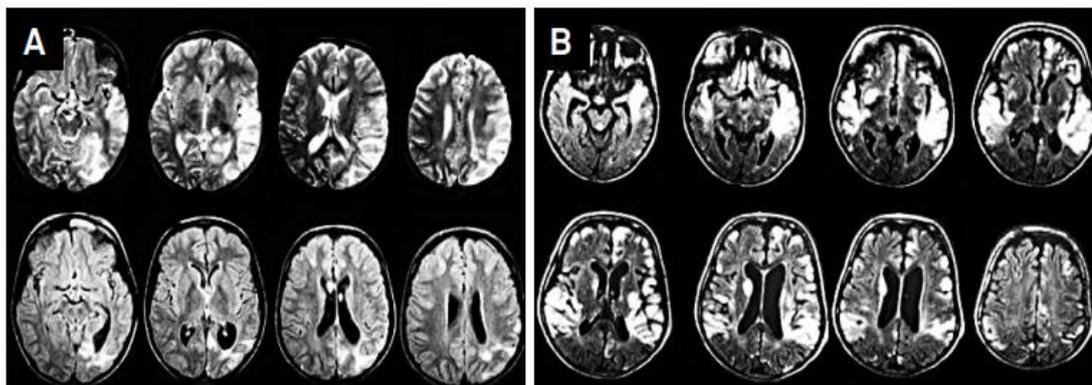


Таблица 11.4. Предполагаемый патогенеза митохондриальных заболеваний



Рис.11.7. Данные визуализации при MELAS



Особенности визуализации при МРТ головного мозга, показывающие односторонние (А) или двусторонние (В) поражения у пациентов с MELAS из работы, опубликованной в журнале *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2009; 67:668-676

Лечение MELAS [36]

Мультидисциплинарный подход, включающий привлечение социальных работников и физиотерапевтов.

Лечение этого заболевания в **основном симптоматическое**.

Поддерживающее лечение включает употребление достаточного количества жидкости, правильное питание, медикаментозное лечение, а также антипсихотическую или седативную и реабилитационную терапию

1. Эпилептические припадки следует активно лечить, поскольку во время эпилептической активности нейроны используют гликоген в качестве источника АТФ.
2. Необходимо помнить о митохондриальной токсичности, которая может вызываться вальпроевой кислотой, карбамазепином, фенитоином и фенобарбиталом. Пациентам с МЗ противопоказан метформин, особенно при MELAS и сахарном диабете, из-за предрасположенности к лактоацидозу.
3. Аэробные тренировки
4. Непрерывная митохондриальная заместительная терапия

Рис.11.8. Подходы к лечению [36]

Модификация таурина как подход к лечению мутаций 3243A>G, 3271T>G, 3244G>A, 3258T>C или 3291T>C

Синдром Лея [36]

Считается, что синдром Лея поражает примерно 1 из 40 000 новорожденных.

Он характеризуется некротизирующими поражениями базальных ганглиев, мозжечка, промежуточного мозга и/или ствола головного мозга, приводящими к прогрессирующему снижению неврологической функции.

Клинические признаки включают задержку или регресс психомоторных реакций, гипотонию, тремор, слабость, статическую атаксию и лактоацидоз. Дистония также часто сопровождается синдромом Лея.

Обычно, клиническая манифестация происходит в первые 2 года, и пациенты умирают примерно в возрасте 3 лет. У большинства пациентов первой появляется задержка развития. Двигательная слабость и атаксия могут чаще встречаться у детей с манифестацией заболевания после 2 лет и менее тяжелым клиническим течением.

MERRF: Митохондриальная энцефалопатия с разорванными красными мышечными волокнами [36]

Для данного синдрома характерны судороги, миоклонус и атаксия

Митохондриальный синдром, при котором миоклонус является характерным клиническим признаком, и который не подпадает под четко определенные критерии других митохондриальных энцефалопатических синдромов, включая синдромы MELAS, Лея и Альперса.

Атаксия это специфический признак, сопутствующий заболеванию и отличающийся от эпилептических припадков.

Таблица 11.5. Некоторые практические терапевтические рекомендации [35]

	Возраст	Дозировка	Способ введения
Витамин В1	<3 года >3 года взрослые	150 мг/сутки 300 мг/сутки 900 мг/сутки	Перорально
Витамин В2		50-400 мг/сутки	Перорально
Витамин В3 (ниацин)		10 мг/кг/сутки	Перорально
Витамин В7 (биотин)		2-10 мг/кг/сутки	Перорально
Витамин В9 (фолат)		1,5-5 мг/кг/сутки	Перорально
Витамин В12		1000 мг/сутки	Перорально
Витамин Е		2-10 мг/сутки	Перорально
Коэнзим Q10	дети взрослые	2-8 мг/кг/сутки 50-600 мг/сутки	Перорально
Нацетилцистеин		10 мг/кг/сутки	Перорально
Витамин С		25 мг/кг/сутки	Перорально
Левокамифин		100 мг/кг/сутки	Перорально
Креатин	взрослые дети	5 г/сутки 0,1 г/кг/сутки	Перорально
L-аргинин	дети взрослые	0,5 г/кг 10 г/м ² поверхности тела	в/в

Заключение по данному клиническому случаю

Неинвазивный подход к секвенированию бигеномов (ядНК и мтДНК) (использующий как секвенирование всего экзома, так и оптимизированный анализ мтДНК для включения крупных делеций) мог бы стать **первым шагом в исследовании митохондриальных нарушений**.

Для определения типа митохондриального заболевания необходимо провести биопсию мышц (реакция RRF при окрашивании ЦОГ(COX)).

2/3 мутаций представляют собой одиночные крупные делеции, и это мутации **de novo** и они не наследуются, но 1/3 мутаций — точечные мутации (m.3243A>G и другие) и наследуются по материнской линии. Необходимо провести семейную генетическую консультацию!

Для генных мутаций доступна специфическая терапия — терапия модификацией таурина

Клинический случай 12. Миопатия: дифференциальная диагностика миодистрофии Дюшенна и поястно-конечностной мышечной дистрофии

Описание случая: 6 лет 8 месяцев, мальчик

Основная жалоба: мышечная слабость с высоким уровнем КФК

Анамнез: не отягощенный

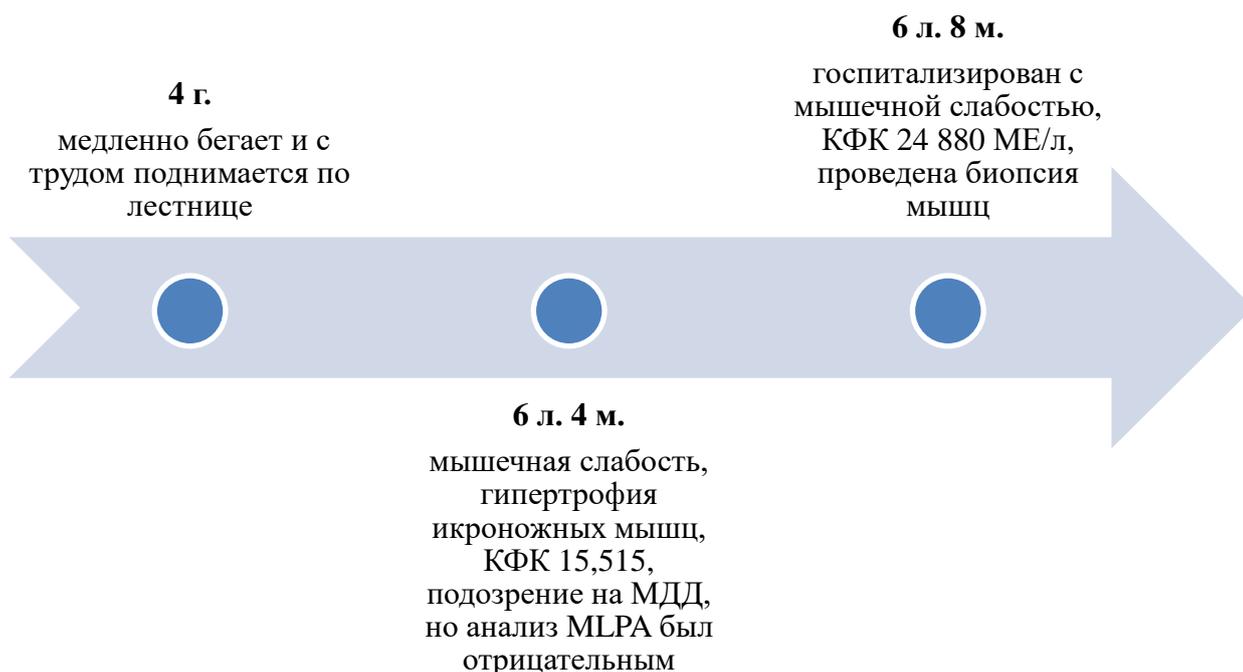
Семейный анамнез: нервно-мышечных заболеваний нет, кровосмешения нет

Медицинский осмотр: отмечалась легкая слабость проксимальных мышц и положительный симптом Говерса. Мышечной атрофии не наблюдалось. Икроножные мышцы гипертрофированы. Мышцы лица не затронуты. Наблюдается легкая контрактура голеностопного сустава.

Данные лабораторных исследований: КФК 24 880 МЕ/л (норма: 62-287)

МРТ мышц: жировая инфильтрация в большой ягодичной и средней ягодичной мышцах

История заболевания



Основные выводы на данном этапе оценки, имеющихся данных до проведения мышечной биопсии

Мальчик, 6 лет 8 м;

Раннее развитие проходило нормально до 4-летнего возраста.

В возрасте 4 лет — медленно бегает, с трудом поднимается по лестнице.

В возрасте 6 лет: прогрессировала мышечная слабость, КФК 15 515 МЕ/л, гипертрофия икр, MLPA на МДД был отрицательным.

В возрасте 6 лет и 8 месяцев: мышечная слабость, КФК 24 880 МЕ/л, симптом Говерса, гипертрофия икр, легкая контрактура голеностопного сустава.

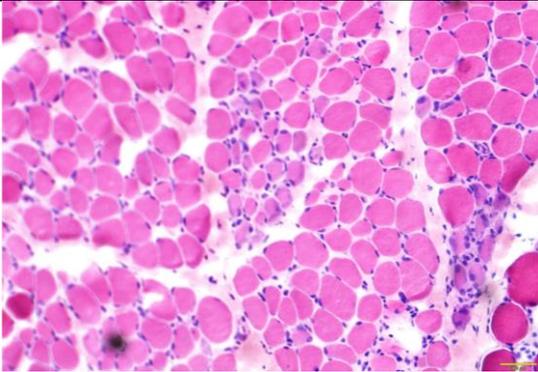
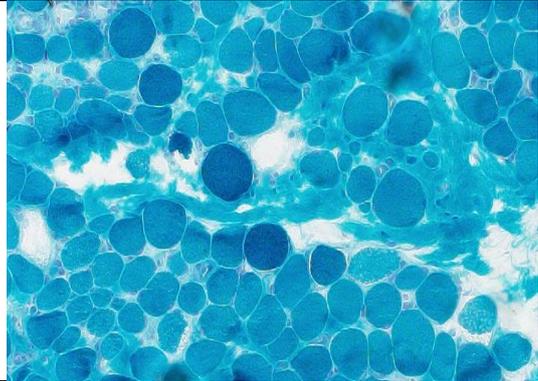
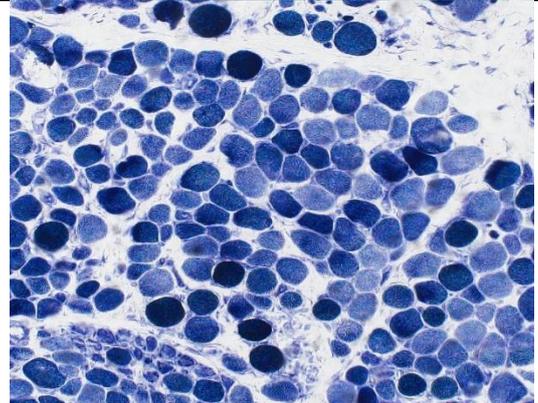
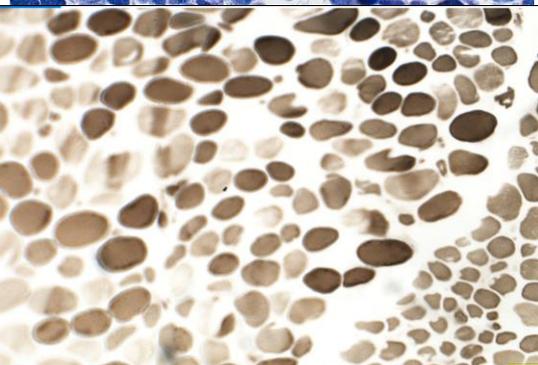
На МРТ: жировая инфильтрация большой ягодичной и средней ягодичной мышцы

Все еще недостаточно оснований чтобы исключить МДД, поскольку в гене DMD все еще может быть точечная мутация, поэтому была проведена биопсия мышц

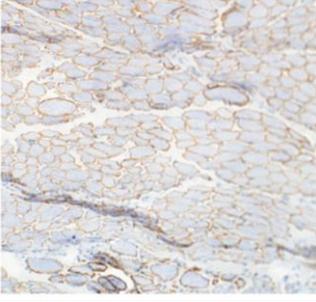
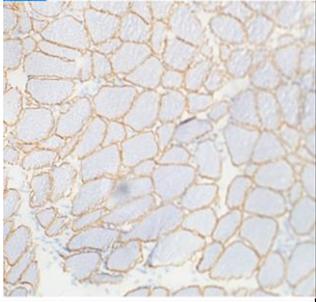
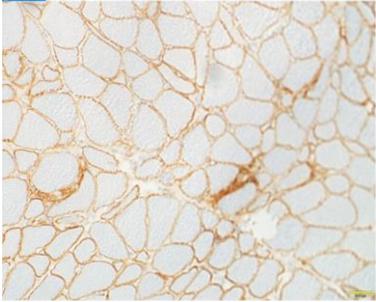
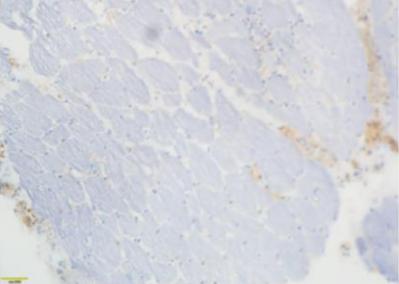
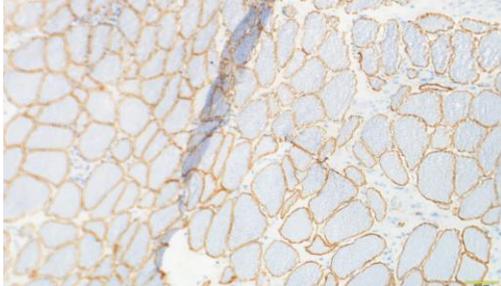
Какой еще диагноз возможен при КФК — 24 880 МЕ/л, что является очень высоким показателем и указывает на мышечную дистрофию:

1. МДД (мальчики)
2. Саркогликанопатия (мальчики или девочки)
3. Кальпаинопатия (мальчики и девочки)
4. Болезнь Помпе (мальчики и девочки)
5. Воспалительные миопатии (дерматомиозит, иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ) (мальчики или девочки)

Рис.12.5. Результаты, проведенной биопсии мышц (рис.12)

	<p>Рис.12.1. При окрашивании Н&Е: умеренное изменение размера волокон от 10 до 50 микрон в диаметре. Наблюдается несколько некротических и некоторое количество регенерирующих волокон. Фиброз эндомизиума легкой степени. Кластеры регенерирующих волокон, что является признаком хронического некротически-регенерирующего заболевания (симптом миопатии)</p>
	<p>Рис.12.2. При окрашивании mGT: разорванных красных мышечных волокон (RRF), немалиновых палочек и вакуолей в оправе не наблюдается.</p>
	<p>Рис.12.3. При окрашивании NADH-TR: межмиофибриллярные сети хорошо организованы, за исключением регенерирующих волокон.</p>
	<p>Рис.12.4. При окрашивании АТФазой: группировка типов волокон не наблюдается. Волокна типа 2С, рассеянные</p>

Примечания: Типы и функции мышечных волокон: волокна типа 1 отвечают за положение тела; волокна типа 2 отвечают за выполнение действия

Иммуногистохимия		
DYS 1 (стержневой) присутствует	DYS 2 (С-конец) присутствует	DYS 3 (N-конец) присутствует
		
		
Экспрессия/продукция утrophина отсутствует, что исключает МДД/МДБ [39]		
		
Пример нормальной экспрессии α SG саркогликана		У обследованного мальчика не отмечается экспрессии α -саркогликана

Интерпретация патологических находок данной случая:

Миопатические изменения с:

1. Умеренным изменением размера волокон
2. Некоторым наличием регенерирующих и некротических волокон
3. Рассеянные волокна 2 С типа

Таким образом:

Приведенные выше данные свидетельствуют о мышечной дистрофии.

Согласно результатам ИГХ, свидетельствующих об отсутствии саркогликана, можно предположить саркогликанопатию

Литературная справка[40]:

Саркогликановый комплекс состоит из α -саркогликана (ранее называемого адхалином и 50 DAG), β -саркогликана (A3b), δ -саркогликана и ϵ -саркогликана.

Было обнаружено, что альфа-саркогликан и γ -саркогликан присутствуют только в скелетной и сердечной мышцах посредством иммуноблоттинга (Yamamoto et al., 1994), тогда как β -, δ - и ϵ -саркогликаны встречаются по всех мышцах (Ettinger et al., 1997; McNally et al., 1998).

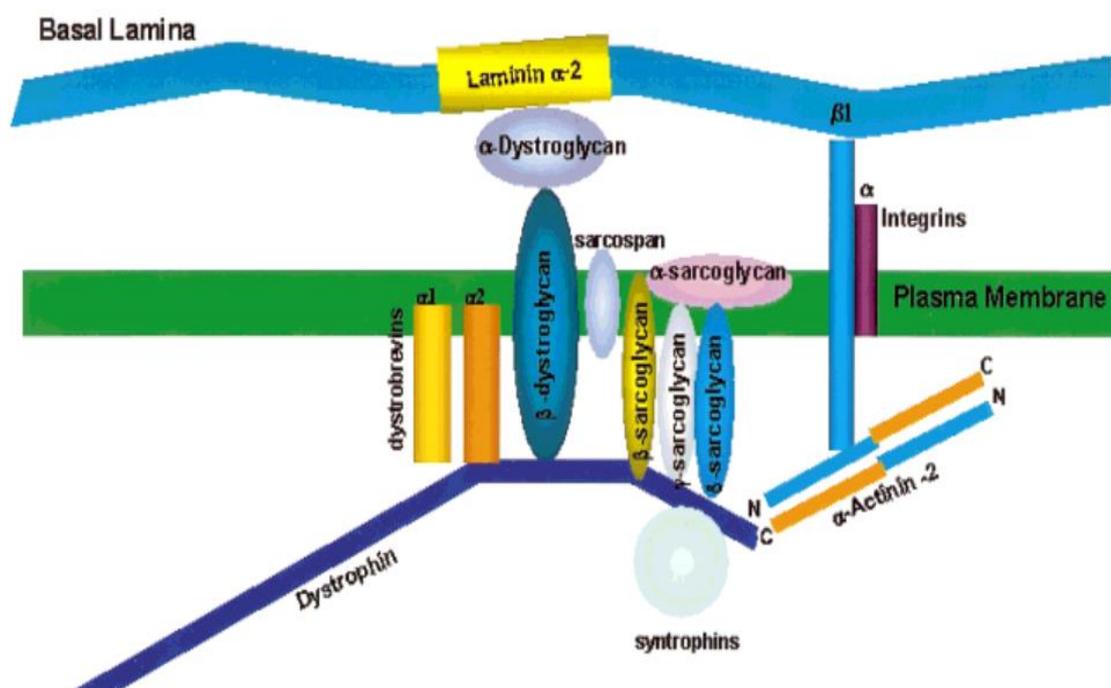
Нам удалось идентифицировать многие компоненты цитоскелета мышечных волокон, на несмотря на это, мы имеем слабое представление об истинной функции каждого элемента комплекса.

Фенотипы саркогликанопатий скорее сходны с дистрофинопатиями (МДД/МДБ), за исключением отсутствия когнитивной дисфункции и более частого проявления симптома «крыловидных лопаток» [41].

Наиболее распространенным проявлением является МДД-подобный фенотип с появлением слабости в детском возрасте (особенно при LGMD2C/R5, LGMD2E/R4, LGMD2F/R6), и заболевание протекает более тяжело и быстро, чем при других LGMD.

У большинства пациентов тяжелое и быстрое течение, приводящее к потере способности самостоятельно ходить в возрасте до 30-40 лет.

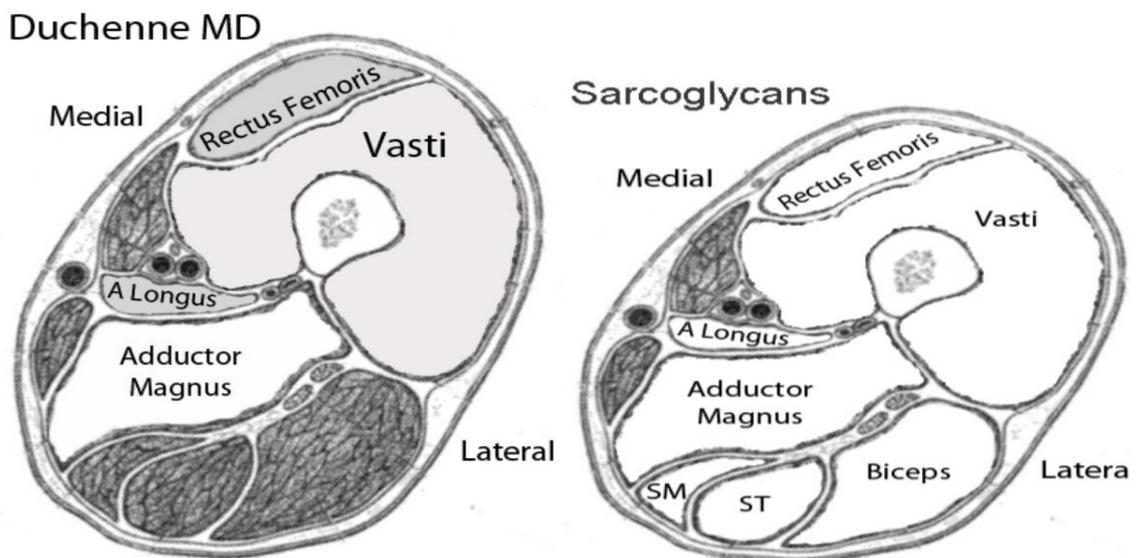
Схема 12.1 Заимствованное изображение дистрофина и дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса [21]



Предлагаемый алгоритм диагностики миопатий [42]

1. Неврологическое обследование
2. Следует исключить гипотиреоз и для этого проверить уровень ТТГ в плазме, свободный тироксин 3 и 4
3. Следует измерять уровень молочной кислоты и ацилкарнитина в плазме крови для исключения митохондриальных и врожденных нарушений метаболизма, таких как нарушения обмена жирных кислот
4. Метод сухой капли крови для теста на уровень фермента GAA, чтобы исключить болезнь Помпе
5. При МРТ мышц следует проверить наличие специфических антител для выявления воспалительных миопатий (дерматомиозит и ИОНМ)
6. Для диагностики наследственных миопатий необходимо провести генетический анализ (MLPA, WES) и биопсию мышц

Рис.12.6. Результаты МРТ [43]



Дифференциально-диагностические признаки	
МДД	ПКМД/саркогликанопатия
В возрасте 5 лет поражена большая ягодичная мышца	Сильнее и раньше всех поражались приводящие мышцы бедра, ягодичные мышцы и задняя группа мышц бедра, а подвздошно-поясничная мышца, что типично, не была затронута на раннем этапе.
В возрасте 6-7 лет – прямая мышца бедра и широкая мышца	Другим важным наблюдением стало сохранение медиальной части длинной приводящей мышцы.
Более поздняя стадия — поражается икроножная мышца	Мышцы голени относительно не затрагивались до тех пор, пока не произошла потеря способности передвигаться.
	Кроме того, даже при запущенном заболевании задняя большеберцовая кость и сгибатель среднего пальца остаются незатронутыми.

Литературная справка

Саркогликанопатии являются наиболее тяжелыми формами аутосомно-рецессивных конечностно-поясных мышечных дистрофий (LGMD), составляющих около 10-25% случаев LGMD.

Клинический **фенотип варьируется**, но манифестация заболевания обычно приходится на **возраст до 10 лет**.

Известны четыре подтипа: LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5 и LGMDR6, вызываемые мутациями в генах **SGCA, SGCB, SGCG и SGCD, соответственно**.

Во всех генах саркогликана уже **идентифицировано** множество **различных мутаций**, причем некоторые мутации **преобладают в разных популяциях**.

В настоящее время диагноз ставится на основе молекулярного скрининга на наличие этих мутаций.

Терапевтические подходы включают стратегию замены генов, опосредованную вектором, полученным из адено-ассоциированного вируса (AAV).

В настоящее время проводятся исследования пробных вариантов лечения на людях

Клинический случай 13. Нейрогенное нарушение

Описание случая: 44 года, женщина

Основная жалоба: отвислая стопа

Анамнез: неотягощенный

Семейный анамнез: у отца, бабушки по отцовской линии нарушение походки (подробная информация недоступна)

Медицинский осмотр: наблюдается ступпажная походка, а также симптом Говерса. Преимущественно дистальная мышечная слабость и атрофия, не затрагивающая мышцы лица. Чувствительность в норме, за исключением незначительного снижения чувствительности к вибрации в дистальных отделах ног. Все СХР отсутствовали.

Данные лабораторных исследований: КФК: 395 МЕ/л

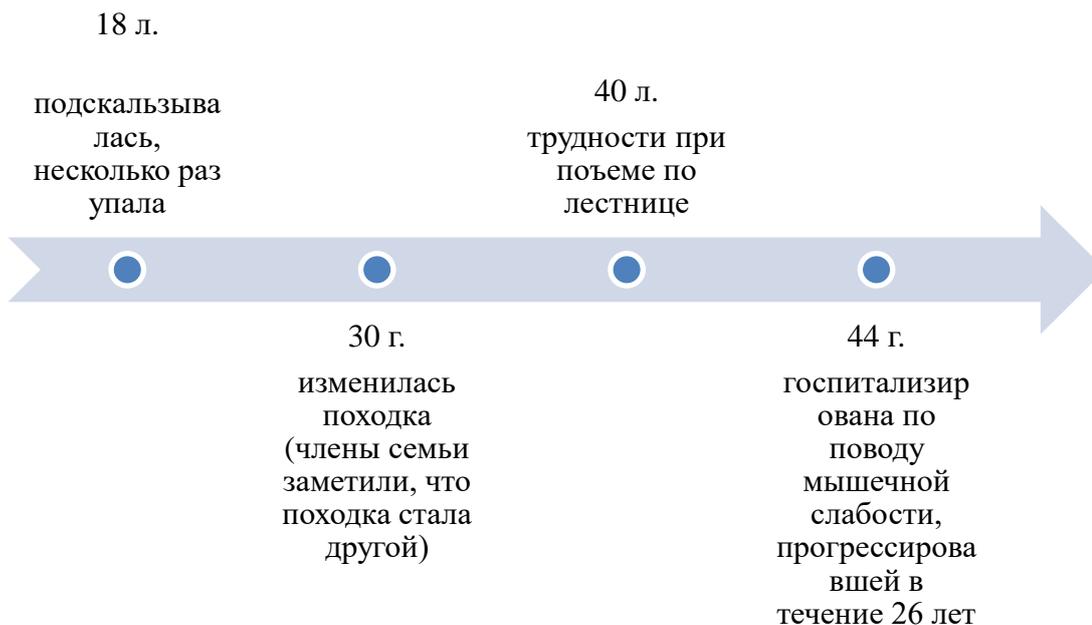
ЭМГ: потенциалы денервации. SNAP (сенсорный потенциал действия нерва) * не выявлен. СМАР (составной мышечный потенциал действия)** снижен

ЭКГ: нормальная

* Во время электрофизиологических исследований наблюдается снижение амплитуды сенсорного потенциала действия нерва (SNAP) в результате повреждения нерва в ганглии задних корешков или дистальнее него.

** Уменьшение амплитуды СМАР указывает на **потерю двигательных аксонов** и, следовательно, имеет непосредственное отношение к БАС и СМА. Значения СМАР для срединного нерва существенно снижены у пациентов с БАС (Shefner et al., 2011). Несмотря на простоту и привлекательность записи СМАР, ее значения варьируются в зависимости от интенсивности стимула, положения электрода, положения конечности и температуры.

История заболевания



Основные выводы на данном этапе

Подозрение на наличие аутосомно-доминантного заболевания (отец, бабушка)

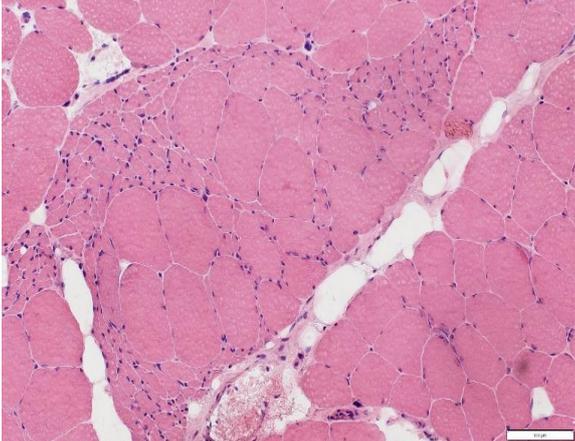
Манифестация заболевания: 18 лет, медленное прогрессирование мышечной слабости

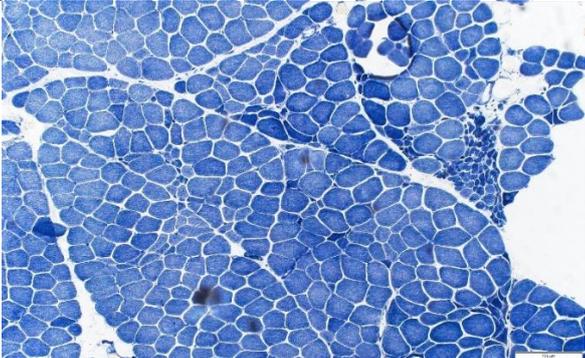
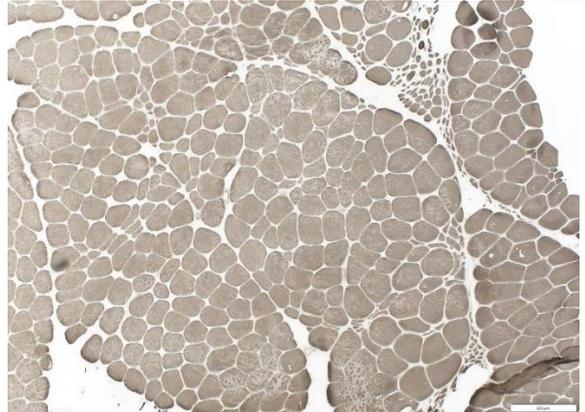
Отвислая стопа, ступажная походка, симптом Говерса, выраженная мышечная слабость и атрофия, преимущественно в дистальных мышцах. Мышцы лица не затронуты. Чувствительность в норме, за исключением незначительного снижения чувствительности к вибрации в дистальных отделах ног. Все СХР отсутствуют. Слегка повышенный уровень КФК (395 МЕ/л)

Нейрогенная ЭМГ: потенциалы денервации. SNAP (сенсорный потенциал действия нерва) * не выявлен. СМАР (составной мышечный потенциал действия) снижен

ЭКГ: нормальная

Результаты проведенной биопсии мышц (рис.13)

	<p>Рис.13.1. При окрашивании Н&Е: наблюдается бимодальное распределение по размеру волокон, причем размер волокон составляет от нескольких до 10 микрон в меньшей группе и от 66 до 77 микрон в диаметре в большей группе. Некротических и регенерирующих волокон нет. Мелкие угловые волокна частично сгруппированы, демонстрируя атрофию в меньшей группе. Эндомизиального фиброза не наблюдается. Лимфатической инфильтрации не наблюдается. Присутствует несколько волокон с интернализированными ядрами.</p>
	<p>Рис.13.2. При окрашивании mGT: волокна с вакуолями в оправе (RVs), разорванные красные мышечные волокна (RRF) и немалиновые тельца не наблюдаются. В представленный образец не включены пучки периферических нервов</p>

	<p>Рис.13.3. При окрашивании NADH-TR: межмиофибриллярные сети хорошо организованы.</p>
	<p>Рис.13.4. При окрашивании АТФазой: наблюдается группировка типов волокон. Наблюдается некоторое количество волокон типа 2С</p>

Интерпретация патологических находок

Невропатические изменения с:

- 1) изменение размера волокна, бимодальное
- 2) атрофия малых групп
- 3) группировка типов волокон
- 4) волокна с интернализированными ядрами, некоторое количество
- 5) волокна типа 2С, некоторое количество



характерные для
процесса денервации
и реиннервации

Комментарии: приведенные выше данные свидетельствуют об умеренном процессе денервации и реиннервации, таким образом **Необходимо подтвердить нейрогенное нарушение**

Почему так важно провести биопсию?

Нейрогенное нарушение подразумевает вовлечение двигательных нейронов или периферического нерва.

С помощью биопсии мышц редко удастся точно определить заболевание, но есть определенные клинические проявления, указывающие на определенное заболевание.

Тщательные клинические и электрофизиологические исследования часто дают ключ к определению дефектного гена, и биопсия мышц в настоящее время проводится реже при нейрогенных нарушениях.

Однако некоторые нейрогенные атрофии могут обладать признаками, присущими некоторым мышечным дистрофиям или миопатиям, таким как дистальные миопатии. В таких случаях мышечная патология может быть полезна при дифференциальной диагностике

Литературная справка [21,44,45,46]

Нейрогенные нарушения (наследственные и приобретенные клинические нарушения, вызванные дефектом верхних или нижних двигательных нейронов периферического нерва):

Боковой амиотрофический склероз (БАС; верхние и нижние двигательные нейроны);

Наследственные моторные сенсорные невропатии (HMSN; моторные и сенсорные нейроны и периферические нервы);

Спинальная мышечная атрофия (СМА; нижние двигательные нейроны)

Воспалительные периферические невропатии

Старение мышц и некоторые нарушения обмена веществ сопровождаются невропатией/денервацией

Общие патологические признаки денервированной мышцы

Денервированные мышечные волокна уменьшаются в размерах

При хроническом заболевании, таком как БАС, атрофические волокна имеют угловатую форму, в отличие от округлой формы при СМА.

Один двигательный нерв снабжает энергией множество мышечных волокон, денервация приведет к случайному рассеянию атрофических волокон при биопсии. Вот почему в денервированных мышцах наблюдаются две популяции мышечных волокон: атрофические, которые денервированы, и те, которые относительно нормального размера или гипертрофированы. Наличие этой биомодальной конфигурации или конфигурации с двумя пиками вызывает "группировку типов волокон" и является характерным признаком денервации

Таблица 13.1. Нейрогенные заболевания

Заболевание	Тип заболевания	Локализация дефекта	Причина	Основной подход к диагностике
Боковой амиотрофический склероз	Наследственное	верхние и нижние двигательные нейроны	Мутации генов SOD1, FUS, ALS2, SETX, VAPB, TDP-43, TARDBP, VCP, OPTN, ANG	NGS
Наследственные моторные и сенсорные невропатии	Наследственное	двигательные и сенсорные нейроны, а также периферические нервы	Гены (http://www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations/)	ЭМГ (икроножный нерв), NGS
СМА	Наследственное	Нижний двигательный нейрон	SMN 1 и SMN 2, IGHMBP2, MEGF10,	MLPA, NGS
Воспалительные периферические невропатии	Приобретённое	Воспаление периферических	Повреждение нервов	Люмбальная пункция, ЭМГ
Старение и метаболическая	связь с основными заболеваниями, а также как последствия старения	Периферические нервы	Метаболизм, старение, злокачественные опухоли, амилоидоз	Лабораторный анализ (метаболический), биопсия мышц, ЭМГ

Схема 13.1. Классификация наследственных невропатий



Болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ), наиболее частая форма наследственной нейропатии, представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний периферической нервной системы, но с довольно однородным клиническим фенотипом: [44]

7. прогрессирующая слабость и атрофия дистальных мышц,
8. деформации стопы,
9. дистальная потеря чувствительности
10. снижение сухожильных рефлексов.

Таблица 13.2. Характерные (клинические, биологические и рентгенологические) признаки ШМТ в соответствии с возможными мутациями

Характеристики фенотипа	Подтипы CMT
Отклонения на МРТ головного мозга (аномалии белого вещества)	XL-CMT-GJB1; AR-CMTde-NDRG1; AD-CMTin-INF2; AD-CMTax-MFN2
Поражение пирамидного тракта	AD-CMTax-MFN2; AR-CMTax-GDAP1; XL-CMT1, AD-dHMN-BSCL2; AD-dHMN-REEP1; AD-dHMN-SETX; AD-dHMN-DYNC1H1; AD-dHMN-BICD2; AD-CMTax-NEFL; AR-CMTax-C12ORF65; AD-CMTax-KIF5A; AD-CMTax-mtATP6
Задержка умственного развития	X-CMT-Unknown; XL-CMT-AIFM1
Глухота	AD-CMTde-MPZ; AD-CMTde-PMP22; AD-CMTde-NEFL; AD-CMTax-MPZ; X-CMT-GJB1; X-CMT-AIFM1; XL-CMT-PRPS1; AR-CMTde-MTMR2; AR-CMTde-NDRG1; AR-CMTde-SH3TC2
Неврит зрительного нерва	AD-CMTax-MFN2; AD-CMTde-PMP22dup
Атрофия зрительного нерва	AD-CMTax-MFN2; XL-CMT-PRPS1; XL-CMT-AIFM1; AR-CMTax-C12ORF65; XL-CMT-PRPS1
Аномалии зрачка	AD-CMTde-MPZ; AD-CMTax-MPZ
Глаукома	AR-CMTde-SBF2
Катаракта	AR-CMTde-CTDP1; AR-CMTax-DNM2; AD-CMTin-DNM2
Колющая боль	AR-CMTde-SBF2; AD-CMTax-RAB7; AD-CMTax-MPZ
Невропатия	AD-CMTde-MPZ
Паралич диафрагмы и голосовых связок	AD-CMTax-TRPV4; AR-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-MPZ; AR-CMTde-GDAP1; AR-CMTde-MTMR2; AD-CMTax-MFN2; X-dHMN-LAS1L; AR-dHMN-IGHMBP2
Поражение проксимальных мышц	AD-CMTax-Unknown; AD-CMTax-LRSAM1; AR-CMTax-LMNA
Поражение преимущественно верхних конечностей	AD-CMTax-GARS; AD-CMTax-HSPB8; AD-dHMN-TFG; AD-dHMN-BSCL2
Сенсорные аномалии и изъязвления	AD-CMTax-RAB7
Тяжелые деформации, сколиоз	AR-CMTde-SH3TC2; AR-CMTde-FGD4; AR-CMTde-PRX; DSS; AD-CMTax-GARS; AD-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-HSPB8
Гиперкреатининаземия, гиперлипемия, диабет	AD-CMTax-Unknown; AD-dHMN-TFG; AD-CMTax-NEFL
Нейтропения	AD-CMTin-DNM2
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	AD-CMTin-INF2
Гиперэластичность кожи, возрастная макулярная дегенерация	AD-CMTde-FBLN5

AD — аутосомно-доминантный; AR — аутосомно-рецессивный; CMT — мышечная дистрофия Шарко-Мари-Тута; dHMN — дистальные наследственные моторные нейропатии; DSS — синдром Дежерина-Сотта; LMNA — ламин A/C.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) [45]

Это смертельное заболевание двигательных нейронов, характеризующееся дегенеративными изменениями как в верхних, так и в нижних двигательных нейронах (Rowland и Shneider, 2001).

Манифестация заболевания обычно наблюдается в конце среднего возраста и проявляется в виде неуклонно прогрессирующей мышечной атрофии и слабости, при этом его влияние на дыхательные мышцы в большинстве случаев сокращает выживаемость до 2-4 лет после начала заболевания (Chio et al., 2009).

БАС является наиболее распространенным заболеванием двигательных нейронов у взрослых с частотой 2 на 100 000 и распространенностью 5,4 на 100 000 человек (Chio et al., 2013).

Современные варианты лечения основаны на купировании симптомов и респираторной поддержке с использованием только одобренных широко используемых препаратов, Рилузол и Эдаравон, применение которых дает небольшую пользу и только у некоторых пациентов (Petrov et al., 2017; Sawada, 2017).

Прогрессу в разработке эффективных методов лечения этого разрушительного заболевания препятствовали многие факторы.

До 10% людей с БАС есть по крайней мере еще один член семьи с данным заболеванием, и они определяются как пациенты с семейной формой БАС (сБАС).

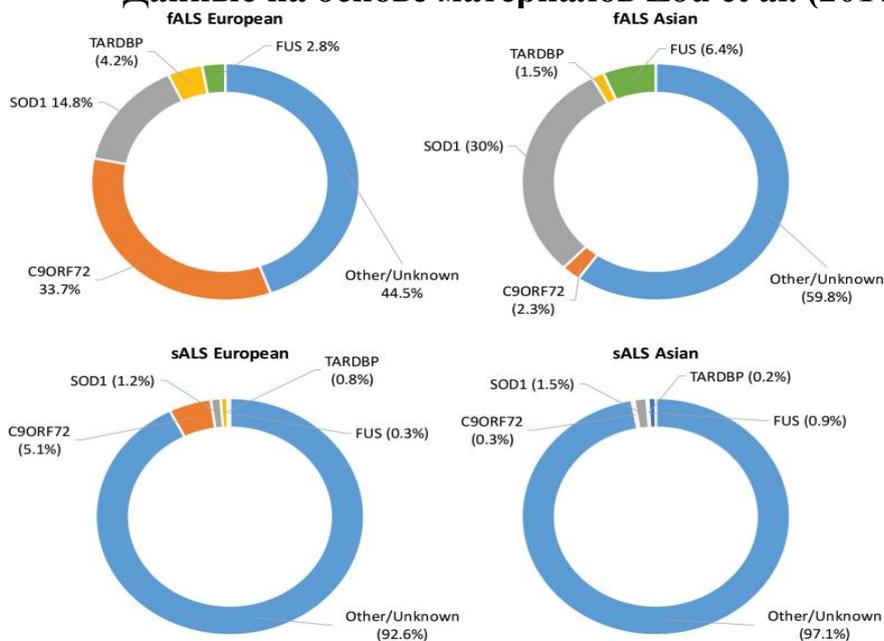
Было обнаружено, что почти все эти случаи наследуются по аутосомно-доминантному типу (Kirby et al., 2016).

Остальные 90-95% случаев БАС наблюдаются у людей без предшествующего семейного анамнеза.

Заболевание у таких пациентов называют спорадическим БАС (спБАС) (Chen et al., 2013).

Схема 13.2. Доля БАС, объясняемая четырьмя наиболее часто мутирующими генами в азиатских и европейских популяциях.

Данные на основе материалов Zou et al. (2017)



Спинальная мышечная атрофия (СМА) [46]

Заболевание вызвано аутосомно-рецессивными мутациями гена SMN1 и характеризуется потерей мотонейронов и прогрессирующей мышечной слабостью.

Частота возникновения СМА при рождении составляет примерно 1 на 10 000, и, таким образом, она классифицируется как орфанное заболевание.

Тяжесть заболевания охватывает широкий спектр, а момент манифестации варьируется от неонатального периода до зрелого возраста, но чаще всего манифестация происходит в первые годы жизни [1].

Одобрено болезнь-модифицирующее лечение тремя препаратами: нусинерсен (антисмысловой олигонуклеотид), онасемногена абепарвовек (заместительная генная терапия) и ридиплам (синтетический препарат).

Таблица 13.3. Краткое описание типичных особенностей типов СМА

Характеристики	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Манифестация	Внутриутробно или в течение первых нескольких месяцев жизни	От 6 до 12 месяцев	Со второго года жизни
Клинические признаки	Тяжелая гипотония, мышечная слабость, слабое удержание головки, колоколообразная грудная клетка, слабость межреберных мышц, диафрагмальное дыхание, трудности с сосанием, слабый крик	Гипотония, симметричная, проксимальная слабость, фасцикуляция языка, тремор рук, слабые или отсутствующие ГРС, гиперподвижность суставов, сколиоз, проблемы с дыханием	Слабость статическая или может прогрессировать, трудности при беге, прыжках и подъеме по лестнице, ковляющая походка, плоскостопие, прием Говерса, тремор рук, фасцикуляция языка (переменная), гиперподвижность суставов
Двигательная способность	Не может садиться и держать весовую нагрузку	Может сидеть, не может стоять без посторонней помощи или ходить	Способность ходить ограничена
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Уровень КФК в норме. ЭМГ: признаки денервации MLPA	Уровень КФК нормальный или слегка повышенный. ЭМГ: признаки денервации MLPA	Уровень КФК нормальный или умеренно повышенный. ЭМГ: признаки денервации MLPA
Мышечная патология	Большие группы атрофичных волокон, группировка по типу волокон, гипертрофированные волокна типа 1, атрофия волокон обоих типов	Большие группы атрофических волокон, группировка по типу волокон, гипертрофические волокна типа 1	Вариативные, минимальные изменения или небольшие группы атрофичных волокон, группировка по типу волокон с волокнами нормального размера или гипертрофированными волокнами типа 1, изменения архитектуры — витки, ядра, расщепления. Иногда трудно отличить от LGMD

Прогноз	Угрожающее жизни состояние, смерть до достижения 2 лет	Не прогрессирует в большинстве случаев, прогноз хороший	В некоторых случаях состояние улучшается в течение определенного времени, вероятно, в результате компенсаторной реиннервации мышц и поддерживающей терапии
ВНИМАНИЕ! Сердечные, лицевые, черепные, диафрагмальные мышцы не повреждены			

Заключение

Нейрогенные нарушения представляют собой гетерогенную группу невропатий с поражением нейронов или периферических нервов.

Точный диагноз не всегда легко установить, но генетический анализ может быть ориентирован на электроклинические, биологические, а иногда и патологические признаки (иногда со специфическими признаками функции генов).

Клинический случай 14. Носитель мышечной дистрофии Дюшена (МДД)

Описание случая: 10 лет, девочка

Основные жалобы: мышечная слабость и миалгия после физических нагрузок

Семейный анамнез: отсутствует

Лечение: не получает

Анамнез заболевания: Ранний период развития ничем не примечателен. Развивалась нормально до 8 лет. После 8 лет появились трудности с подъемом по лестнице и необходимость опираться на перила, а также миалгия после физических нагрузок. С 9-летнего возраста отмечалась гипертрофия икроножных мышц. Она посещала больницу - кистевой жим был очень слабым.

Неврологическое обследование: мышечная слабость преимущественно в проксимальной группе мышц, симптом Говерса положительный, «утиная» походка, СХР в норме, миалгия в бедре после упражнений, гипертрофия икроножных мышц. Интеллект низкий (IQ, DQ равен 62).

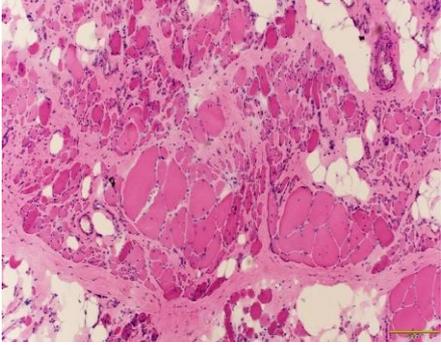
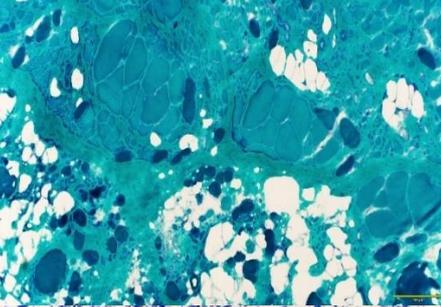
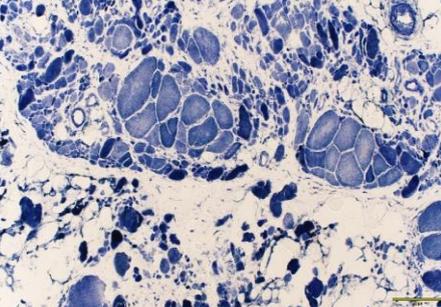
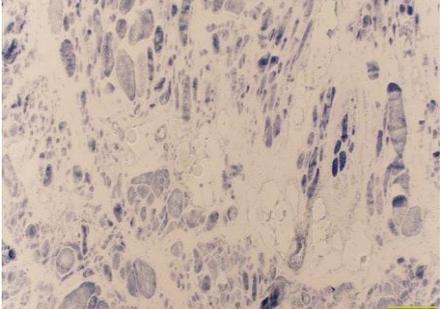
Данные лабораторных исследований: уровень КФК 10936 МЕ/л, уровень альдолазы повышен до 80,7; АСТ 183 и АЛТ 317, лактат 22,6 (норма 4,4-17,0), пируватная кислота 1,0 (0,3-0,9)

МРТ мышц: жировая инфильтрация в мышцах бедра (четырёхглавая мышца бедра и широкая латеральная мышца), а также в большой и средней ягодичных мышцах, икроножной мышце, симметрично, больше в мышцах бедра, чем мышцах икры.

Дифференциальная диагностика должна проводиться с

1. LGMD-подобная саркогликанопатия, дистрогликанопатия
2. Носитель МДД
3. Имунноопосредованной некротизирующей миопатией

Результаты, проведённой биопсии мышц (рис.14)

	<p>Рис.14.1. При окрашивании Н&Е: размер волокон заметно варьируется в диапазоне от нескольких до 170 микрон в диаметре. В некоторых пучках большинство мышечных волокон заменено жировой тканью, в то время как в других областях есть некоторое количество пучков, в которых сохранена большая часть волокон. Несмотря на это, вариации размера волокон все еще присутствуют в относительно неповрежденных пучках. Наблюдается несколько некротических, но рассеянных регенерирующих волокон. Волокна с интернализированными ядрами рассеяны. Степень эндомизиального фиброза варьируется в разных пучках, причем в некоторых пучках наблюдается выраженный фиброз. Явной инфильтрации мононуклеарными клетками нет. Перифаскулярной атрофии не наблюдается.</p>
	<p>Рис.14.2. mGT: RRF, вакуолей в оправе или немалиновых палочек не наблюдается. Периферический нерв хорошо миелинизирован</p>
	<p>Рис.14.3. При окрашивании NADH-TR межмиофибрилярные сети от умеренной до выраженной степени дезорганизованности в рассеянных волокнах</p>
	<p>Рис.14.4. При окрашивании СДГ: кровеносные сосуды с интенсивной реакцией на СДГ (SSV) не выделяются</p>

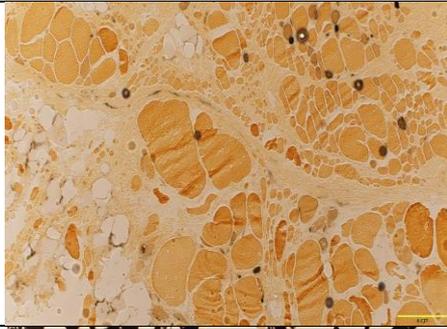


Рис.14.5. При окрашивании ЩФ: в перимизии не наблюдается ферментативной активности



Рис.14.6. АТФаза: изменение размера волокон наблюдается как в волокнах типа 1, так и в волокнах типа 2. Волокна типа 2С, рассеянные

Иммуногистохимия

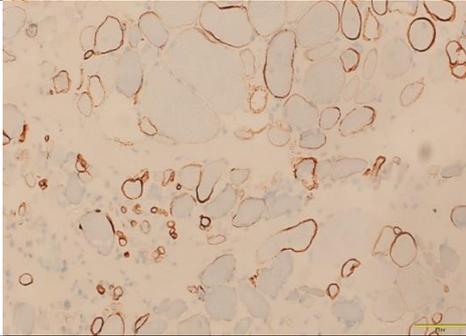


Рис.14.7. Мозаика окрашивания, DYS1

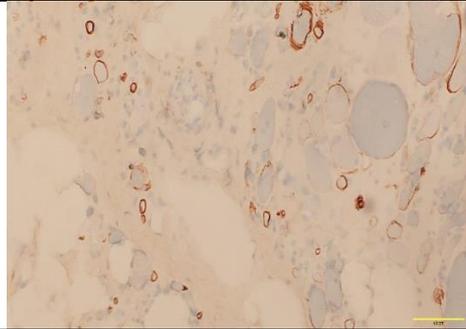


Рис.14.8. Мозаика окрашивания, DYS3



Рис.14.9. Положительный результат на утрофин

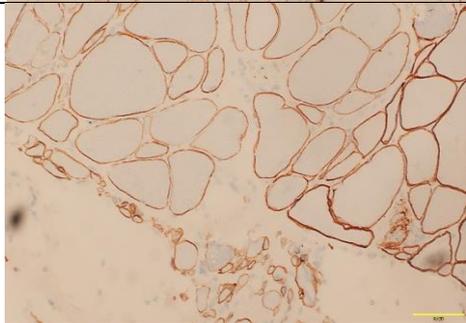


Рис.14.10. Альфа-SG частично ослабевает

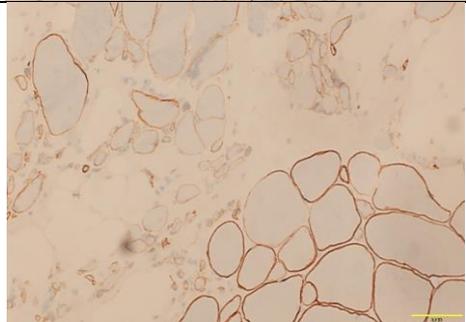
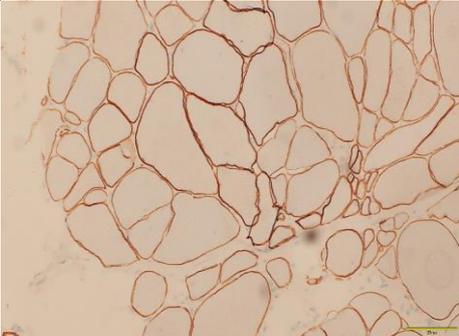
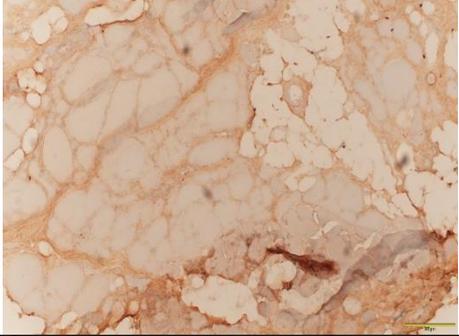
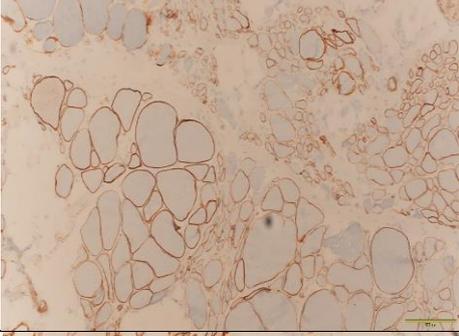
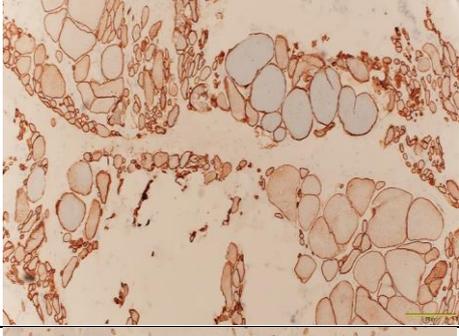
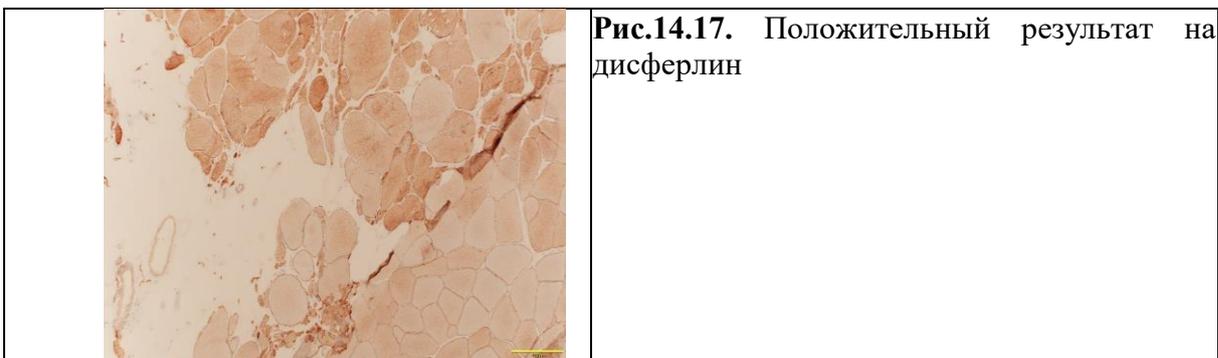


Рис.14.11. Мозаика окрашивания, бета-SG

	<p>Рис.14.12. Положительный результат на гамма-SG</p>
	<p>Рис.14.13. Альфа-DS ослабевает</p>
	<p>Рис.14.14. Положительный результат на бета-DS</p>
	<p>Рис.14.15. Положительный результат на кавеолин 3</p>
	<p>Рис.14.16. Положительный результат на эмерин</p>



Заключение по постановке диагноза в данном случае

На основании выявленных мышечной слабости, высокому уровню КФК у девочки.

Выявленных патогномоничных изменениях на МРТ мышц в виде вовлечения большой ягодичная мышца, средней ягодичной мышцы, икроножной мышцы

Данных, полученных при проведении мышечной биопсии и ИГХ в виде мозаичного окрашивания дистрофина, экспрессии утrophина, белка, являющегося предшественником дистрофина и появляющемся в мышце при отсутствии дистрофина.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о высокой вероятности носительства мутации в гене дистрофина.

Этой девочке рекомендуется: наблюдение у кардиолога, генетическая/семейная консультация

Литературная справка[21].

Причина МДД/МДБ

1. Мутации в гене DMD приводят к нарушению выработки дистрофина.
2. Ген дистрофина является одним самых из крупных генов, известных на сегодняшний день, с 2,5 Мб ДНК и 79 экзонами. Считается, что транскрипция гена занимает около 16 часов. Полноразмерный белок имеет прогнозируемую молекулярную массу 427 кДа и состоит из четырех основных доменов.
3. Различные изоформы дистрофина дифференциально экспрессируются в скелетных, сердечных и гладких мышцах, мышцах плода и нервной ткани.
4. Было высказано предположение, что умственная отсталость, которая возникает примерно в 30% случаев, может быть связана с вовлечением изоформ, экспрессирующихся в головном мозге.

Дистрофин — это белок цитоскелета, который находится на цитоплазматической поверхности клеточной оболочки. Взаимодействует с актиновым цитоскелетом и комплексами других дистрофин-

ассоциированных белков. Считается, что он действует как связующее звено между внеклеточным матриксом и цитоскелетом, стабилизируя мембрану во время сокращения.

Таблица 14.1. Основные клинические признаки МДД и МДБ

Клинические признаки	<p>Манифестация в первые 5 лет</p> <p>Задержка развития двигательных функций</p> <p>Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость</p> <p>Контрактура ахиллова сухожилия, приводящая к ходьбе на пальцах ног</p> <p>Утиная походка, лордоз поясничного отдела</p> <p>Трудности при беге, прыжках, скачках</p> <p>Трудности при подъеме с пола (маневр Говерса)</p> <p>Трудности при подъеме по лестнице</p> <p>Гипертрофия голени</p> <p>Если есть спазмы, то скорее МДБ, а не МДД</p>
Двигательные способности	<p>Исчезают к 12 годам — МДД</p> <p>Сохраняются после 16 лет — МДБ</p>
Креатинкиназа	<p>Обычно сильно повышена (в 10-50 раз больше нормы)</p> <p>Повышена при рождении</p>
Сопутствующие признаки	<p>Кардиомиопатия (вариабельная при МДД к концу подросткового периода; вариабельная при МДБ) Нарушение интеллекта (30% при МДД, редко при МДБ)</p>
Патология	<p>Клиническую тяжесть невозможно оценить по биопсии мышц (некроз, регенерация, фиброз, различные изменения размера волокон)</p> <p>Расщепленные волокна</p> <p>Дистрофин обычно отсутствует при МДД</p> <p>Дистрофин обычно присутствует, но отклоняется от нормы при МДБ, с некоторыми исключениями</p> <p>Снижение уровня всех дистрофин-ассоциированных белков</p>

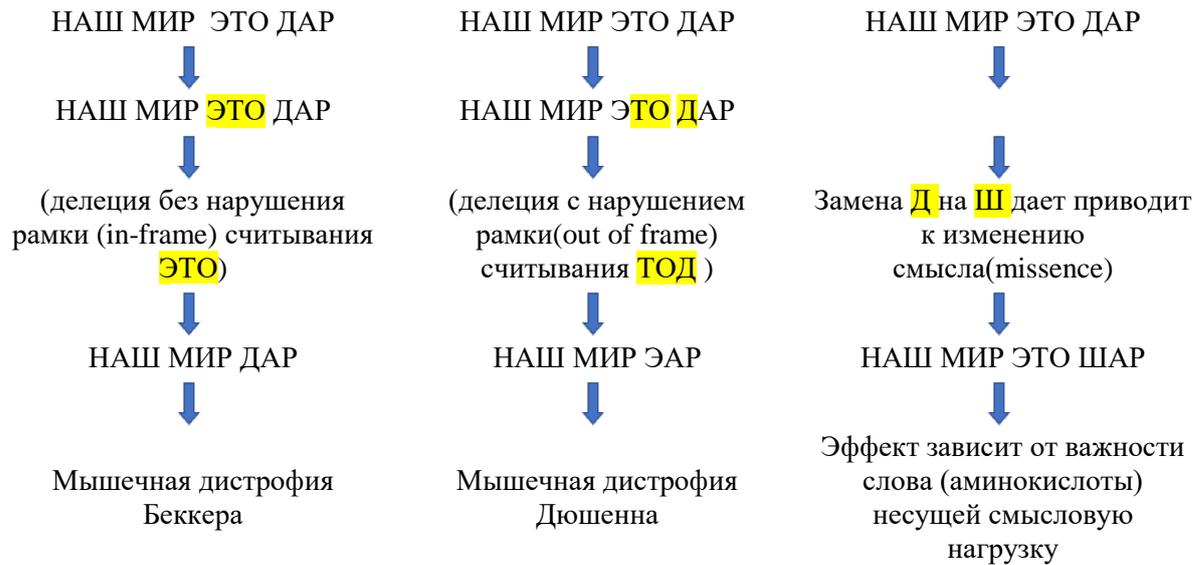
Распределение типов мутаций

2/3 мутаций — это делеции (ПЦР или MLPA),

1/3 точечных мутаций (WES, ИГХ),

очень небольшая доля — дупликации (ПЦР или MLPA).

Схема 14.2. Принцип возникновения различных мутаций



У женщин-носительниц МДД обычно нет симптомов заболевания, но иногда могут проявляться незначительные признаки, такие как увеличение икроножной мышцы (часто одностороннее) или мышечные судороги; или у некоторых может наблюдаться выраженная мышечная слабость с такой же степенью тяжести, как у мальчиков с МДД.

Вариабельность клинических и субклинических проявлений может объясняться **гипотезой лайонизации** о случайной инактивации одной X-хромосомы в каждой клетке, которая может быть с мутированной или нормальной X-хромосомой.

Однако также имеются свидетельства передачи мутаций дистрофина по отцовской линии у некоторых носителей

Терапевтические подходы к лечению МДД

1. Заместительная генная терапия
2. Сквозное прочитывание терминирующих кодонов
3. Пропуск экзона
4. Другие (стимуляция регенерации мышечных волокон, стимуляция гипертрофии волокон и ограничение фиброза)

Заключение

Биопсия мышц играет важную роль в процессе диагностики при оценке состояния пациентов, страдающих нервно-мышечными заболеваниями. Точная диагностика и выявление патогенного генетического дефекта позволяет обеспечить надлежащий уход за пациентами и предоставить соответствующие генетические консультации семье для профилактики новых случаев. Кроме того, мышечная патология способствует разработке целевых методов лечения и их применению.

Это относительно простая процедура, но проведение и интерпретация результатов требуют специальной подготовки. Мышечная патология всегда представляла интерес для детских и некоторых взрослых неврологов с обширной клинической практикой, занимавшихся ведением некоторых редких случаев тяжелых и угрожающих жизни заболеваний, и часто это были семейные/генетические случаи. Чтобы обеспечить надлежащий уход, невролог пытается провести комплексную оценку состояния пациента, включая исследование небольшого кусочка мышцы, взятого из конкретной наиболее пораженной части тела. Комплексный анализ возможен только в том случае, если специалист располагает полной информацией о состоянии пациента, включая клинические данные, данные лабораторных, визуализационных и генетических исследований. Специалисты по лабораторной диагностике общего профиля не участвуют в клинической оценке пациентов и обычно не проходят подготовку по мышечной патологии. Именно поэтому во многих странах существует диагностический пробел в отношении мышечных заболеваний.

Следовательно, для того, чтобы сделать первые шаги к созданию системы диагностики данных заболеваний, необходимо учесть некоторые особенности и имеющийся опыт в этой области. Прежде всего, подготовка образцов мышц требует соблюдения правил, таких как фиксация замораживанием, а не формалином, транспортировка и принятие мер по предотвращению размораживания (специальная система электроснабжения, холодильник).

Чтобы понять основные патологические признаки нервно-мышечного заболевания, нам необходимо знать о некоторых ключевых моментах нейрогенных и миопатических исследований.

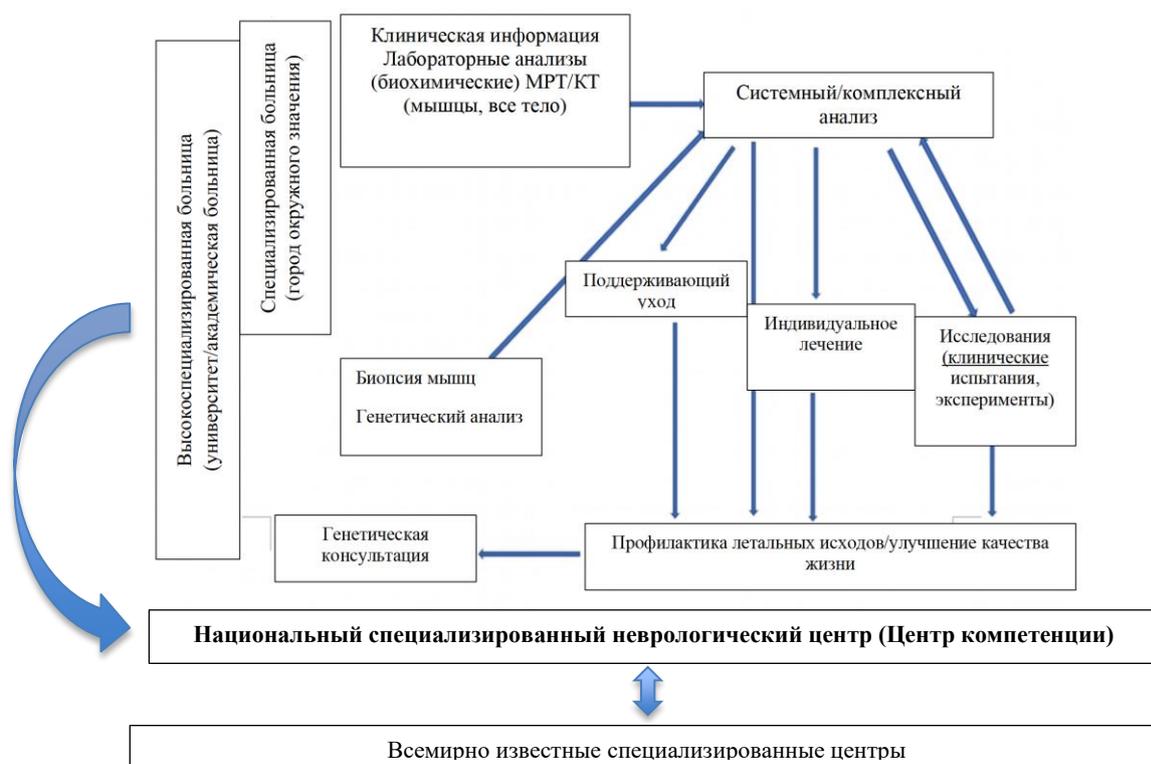
Результаты нейрогенных исследований биопсии мышц: групповая атрофия и группирование по типу волокон. Эти данные были продемонстрированы при презентации случая нейрогенного нарушения. Миопатические признаки: некроз и регенерация, миофибриллярные изменения (например, ядра), ядерные изменения, включения (например, цитоплазматические тельца, немалиновые тельца), атрофия волокон типа 1 и преобладание волокон типа 1. Все эти данные были описаны при представлении соответствующих случаев.

Есть несколько основных видов окрашивания, которые позволяют описать большинство случаев. Основные виды окрашивания, включающие окрашивание гематоксилином и эозином, модифицированное окрашивание трихромом по Гомори, восстановленной никотинамидадениндинуклеотид-тетразолиевой редуктазой (NADH-TR), сукцинатдегидрогеназой (СДГ), цитохромом с оксидазой (ЦОГ), миозин-АТФазой и некоторые дополнительные методы, которые позволяют уточнить результаты после проведения основных окрашиваний и определения фенотипа (например, фосфорилаза, щелочная фосфатаза, неспецифическая эстераза, ацетилхолинэстераза и другие). Кроме того, в некоторых случаях, когда мы ожидаем наличие воспалительной миопатии при некоторых миодистрофиях, необходимо учитывать данные иммуногистохимического исследования.

В целом для оценки редких нервно-мышечных заболеваний нам необходимо специальное оборудование, техника и хорошо обученный и мотивированный персонал или диагностическая система.

Вся вышеуказанная информация позволяет обосновать и рекомендовать комплексный подход к решению вопросов диагностики нервно-мышечных заболеваний и в частности нервно-мышечных с учетом опыта развитых стран.

Таким образом, схематичная картина лечения нервно-мышечных заболеваний (и всех других редких неврологических заболеваний): научно обоснованный подход к принятию решений представлен ниже схема 14.3.



Диагностическая система должна основываться на централизации системы медицинского обслуживания и интеграции научно-исследовательских и клинических учреждений. Реализация такого подхода возможна на базе университета или научно-исследовательского учреждения, расположенного в крупной центральной больнице, которая будет работать в качестве национального специализированного центра по редким неврологическим заболеваниям, в том числе нервно-мышечным заболеваниям.

Схема 14.4. Диагностический стандарт медицинской помощи



Централизация всех учреждений под эгидой Национального специализированного центра (университетской/академической больницы) позволит сконцентрировать все ресурсы (людские, технические и финансовые) и разработать высокоэффективную устойчивую диагностическую систему для редких неврологических/нервно-мышечных заболеваний и снизить бремя этих опасных для жизни заболеваний для системы здравоохранения.

Таблица клинических признаков, которые должны насторожить врачей при рассмотрении конкретных заболеваний

Клинический признак/ Присутствующий симптом	Заболевание/мутация в гене, которую следует учитывать
Гипотония без мышечной слабости	Проблема с ЦНС или не с нервно-мышечной системой
Гипотония с мышечной слабостью	Врожденные миопатии или врожденные дистрофии; СМА
Проксимальная слабость	Встречается при многих миопатиях, дистрофиях и СМА
Дистальная слабость	Нейропатии; дистальные миопатии; миофибриллярные миопатии; миотоническая дистрофия; воспалительные миопатии (IBM)
Слабость в лопаточно-перинеальной/лопаточно-плечевой области	Лице-плече-лопаточная миопатия; ламинина А/С Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса; FHL1, MYH7
Асимметричная слабость	ANO5, лице-плече-лопаточная миопатия, IBM
Слабость в шее, включая синдром «падающей/свисающей головы»	Врожденные миопатии; "синдром свисающей головы", включая случаи с мутацией ламинина А/С; миастения гравис; эндокринные нарушения
Раннее поражение органов дыхания	Несколько заболеваний, но следует учитывать дефицит кислой мальтазы; ядерную миопатию, SEPN1, SMARD1, HMERF
Аксиальная > слабость конечностей	EDMD с мутациями ламинина А/С; ядерные миопатии; некоторые миофибриллярные миопатии
Сколиоз	Ядерные миопатии; врожденная мышечная дистрофия Ульриха; дистрофии на поздней стадии
Птоз и/или офтальмоплегия	миотоническая дистрофия типа 1; митохондриальные миопатии; миастенические синдромы; врожденные миопатии, например, центроядерные миопатии, миопатии, связанные с RYR1, миопатии, связанные с TPM2; окулофарингеальная дистрофия; миопатии, связанные с миозином 2a

Мышечная боль/судороги, особенно при физической нагрузке	Неспецифические; МДБ, некоторые LGMD; воспалительные миопатии; метаболические миопатии
Усталость	Миастенические синдромы; метаболические миопатии, например, дефицит кислой мальтазы
Контрактуры	
Локоть Сгибатели среднего пальца	EDMD Миопатия Бетлема
Ригидный позвоночник Артрогрипоз	Ламин A/C; SEPN1 или FHL1 Врожденные миопатии, врожденная миастения
Врожденный вывих бедра	RYR1, COL6, SMA типа 2
Гиперподвижность дистальных суставов	Неспецифический признак, но может быть признаком COL6
Сопутствующее поражение сердца	
Аритмия/нарушения проводимости	EDMD; миотоническая дистрофия; митохондриальные миопатии
Кардиомиопатия	МДД/МДБ; несколько LGMD; метаболические миопатии; миофибриллярные миопатии; амилоидоз
Поражение центральной нервной системы (значительное совпадение, но все равно необходимо рассмотреть некоторые варианты ниже)	
Эпилепсия	Нарушения обмена веществ, врожденные мышечные дистрофии
Изменения белого вещества на МРТ и/или структурные изменения	
Катаракты	Миотонические дистрофии; αВ-кристаллиновая миофибриллярная миопатия; некоторые врожденные миопатии (например, DNM2 или TPM3); редкие нарушения (например, синдром Вичи; синдром Маринеско-Шегрена).
Потеря слуха	Митохондриальные миопатии; лице-плече-лопаточная миопатия
Липодистрофия	Ламин A/C или PTRF
Рабдомиолиз	МДБ, RYR1, некоторые метаболические нарушения
Уровень креатинкиназы	

Нормальный или умеренно повышенный (в 2-5 раз выше нормы)	Врожденные миопатии; EDMD с мутациями в ламина А/С; нейрогенные нарушения; митохондриальные миопатии; воспалительные миопатии
Умеренно повышенный (в 5-10 раз выше нормы)	Многие миопатии и дистрофии; воспалительные миопатии
Очень высокий (более чем в 50 раз выше нормы)	МДД/МДБ; дисферлинопатия; кальпаинопатия; ANO5; иногда при воспалительных миопатиях
Повышенный уровень лактата в сыворотке крови или СМЖ	Митохондриальные нарушения
Изменения кожи	
Сыпь	Дерматомиозит
Фолликулярный гиперкератоз, келоидное образование	Нарушения функции коллагена VI
Ихтиоз	СНКВ, синдром Дорфмана-Чинарина

Нервно-мышечные заболевания, поддающиеся лечению

Генная терапия

- 1. СМА**

Олигонуклеотиды

- 2. МДД (антисмысловая терапия)**
- 3. СМА (антисмысловая терапия)**
- 4. Амилоидоз (РНК)**

Заместительная ферментная терапия

- 5. Болезнь Помпе**
- 6. Болезнь Фабри**

Нутритивная поддержка

- 7. Первичный дефицит карнитина**
- 8. Множественный дефицит ацил-КоА дегидрогеназы (MADD)**
- 9. Синдром Брауна-Виалетто-Ван Ларе**
- 10. Первичный дефицит кофермента Q (CoQ)**
- 11. Дефицит тимидинкиназы 2**
- 12. Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE)**

Иммунномодуляция

- 13. Миозит**
- 14. Миастения гравис**

Модуляция передачи в нейромышечных синапсах

- 15. Миастения гравис**
- 16. Миастенический синдром Ламберта-Итона**
- 17. Врожденный миастенический синдром**

Список полезных веб-сайтов

Национальная медицинская библиотека: PubMed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Онлайн-каталог фенотических маркеров у человека
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/etrez?db=omim>

**Нервно-мышечные заболевания, официальный журнал
Всемирного общества нервно-мышечных заболеваний (WMS)**
<http://www.nmd-journal.com>

Таблица генов, связанных с нервно-мышечными заболеваниями
<http://www.musclegenetable.fr>

Всемирное общество нервно-мышечных заболеваний
<http://www.worldmusclesociety.org>

Страницы по Лейденской мышечной дистрофии
<http://www.dmd.nl/>

**Центр нервно-мышечных заболеваний, Медицинская школа
Университета Вашингтона, Сент-Луис, Миссури**
<http://neuromuscular.wustl.edu/>

**База данных мутаций наследственных периферических
невропатий**
<http://www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations/>

Европейский центр нервно-мышечных заболеваний
<http://www.enmc.org>

Страницы ресурсов по антителам
<http://www.antibodyresource.com/>
<http://www.glennmorris.org.uk/mabs/WCIND.htm>

Банк гибридом для исследований развития
<http://dshb.biology.uiowa.edu/>

Mitomap. База данных по митохондриальному геному человека
<http://www.mitomap.org/>

Вопросы для теста

1. Причина болезни Помпе?

- + а. Дефицит кислой мальтазы
- б. Дефицит миофосфорилазы
- с. Дефицит фосфофруктокиназы
- д. Дефицит ветвящего фермента
- е. Дефицит дистрофина

2. У мальчика 7 лет задержка двигательного развития, ему трудно ходить. Слабость проявляется преимущественно в проксимальных мышцах. У него наблюдается слабость в мышцах грудной клетки и плеч, а также крыловидные лопатки. Икры увеличены в размерах и имеют "резинистую" консистенцию. Коэффициент умственного развития (IQ) низкий. Уровень креатинкиназы в сыворотке составляет 13 240 МЕ/л. Получена биопсия мышцы, которая представлена на рисунке 1.

Какой из перечисленных ниже диагнозов является наиболее вероятным?

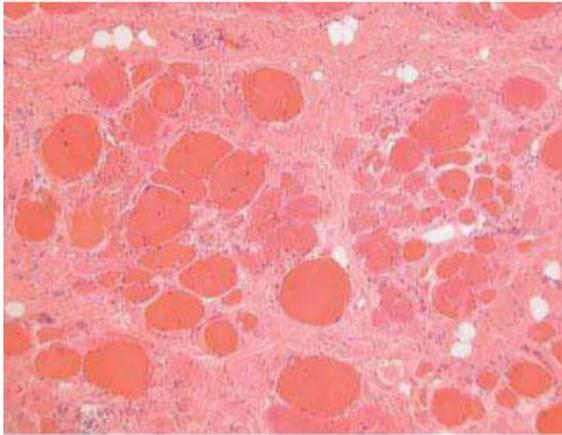


Рис. 1.

- а. Мышечная дистрофия Беккера
- +б. Миодистрофия Дюшенна
- с. Лице-плече-лопаточная мышечная дистрофия
- д. Конечностно-поясная мышечная дистрофия
- е. Спинальная мышечная атрофия

3. Связанное с X-хромосомой рецессивное заболевание, при котором наблюдается прогрессирующая атрофия или дегенеративные изменения мышечных волокон с первичной аномалией внутриклеточного белка дистрофина

- +а. Мышечная дистрофия Дюшенна
- б. Миотоническая дистрофия

- c. Полимиозит
- d. Рабдомиелит
- e. Врожденная миотония

4. Какова патофизиология пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА)?

- a. Блокада нервно-мышечных соединений
- b. Мышечная денервация периферических нервов
- c. Утрата клеток заднего рога спинного мозга
- +d. Утрата клеток и промежуточных нейронов переднего рога спинного мозга
- e. Процесс некроза и регенерации мышечной ткани

5. Уровень активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови при спинальной мышечной атрофии:

- a. Значительно увеличен
- b. Слегка повышен
- c. Не анализируется
- d. Повышен
- +e. В пределах нормы

6. Характерным признаком повреждения двигательного нейрона спинного мозга на электромиографии при спинальной атрофии является

- +a. Ритм в форме "частотола"
- b. Ритм миопатического поражения
- c. Снижение скорости проведения импульса менее чем на 38 м/с
- d. Не меняется
- e. Подтверждение снижения показателей

7. Укажите локализацию поражений при наследственной прогрессирующей мышечной дистрофии

- a. Кора головного мозга
- b. Периферическая нервная система
- c. Передние рога спинного мозга
- d. Латеральный пучок спинного мозга
- +e. Мышечная патология

8. Какие из следующих форм прогрессирующей мышечной дистрофии являются первичными?

- a. Нейронная амиотрофия Шарко-Мари-Тута
- +b. Миодистрофия Дюшенна
- c. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
- d. Спинальная мышечная атрофия 5q

е. Миастения гравис

9. Выберите подтип СМА, который характеризуется следующими критериями в соответствии с системой Международного консорциума по СМА: возраст манифестации заболевания 6-18 месяцев, максимальные двигательные функции — самостоятельно сидят, некоторые стоят с опорой, не ходят, могут прожить до 25 лет:

- a. СМА тип 1
- +b. СМА тип 2
- c. СМА тип 3
- d. СМА тип 4
- e. СМА с дыхательной недостаточностью (SMARD)

10. Режим дозирования нусинерсена?

- +a. 4 дозы в начале терапии: 12 мг/5 мл интратекально в 0-14-28-63 день, затем 1 раз в 4 месяца.
- b. Однократно внутривенно из расчета $1,1 \cdot 10^{-14}$ мкг/кг
- c. Ежедневно внутрь из расчета: до 2 лет — 0,2 мг/кг, с 2 лет при массе тела менее 20 кг — 0,25 мг/кг, с 2 лет при массе тела более 20 кг — 5 мг
- d. 1 мл внутримышечно 1 раз в год
- e. Перорально, ежедневно

11. Что является основной причиной спинальной мышечной атрофии 5q?

- a. Гемизиготная мутация в гене RMD;
- b. Гетерозиготная мутация в гене TTN;
- +c. Гомозиготная делеция экзонов 7-8 гена SMN1
- d. Гомозиготная мутация в гене FKTN
- e. Мутация в гене ASAH

12. Дистальные формы спинальной мышечной атрофии преимущественно наследуются как:

- a. Связанные с X-хромосомой, рецессивные
- b. Связанные с X-хромосомой, доминантные
- +c. Аутосомно-доминантные
- d. Аутосомно-рецессивные
- e. Случайная точечная мутация

13. Начальные признаки миопатии Эрба включают:

- a. Слабость мышц шеи
- b. Слабость дистальных мышц руки
- +c. Мышечная слабость в проксимальных отделах рук и плечевом поясе
- d. Слабость дистальных отделов ног

е. Ригидный позвоночник

14. Как меняется походка при миопатии у детей?

- а. Спастическая походка
- б. Атактическая походка
- +с. «Утиная» походка
- д. Степпажная ("петушиная") походка
- е. Походка манерная, необычная

15. Наличие миодистрофии в клинической картине заболевания характерно для следующих заболеваний:

- а. Структурные миопатии
- б. Спинальная атрофия
- с. Наследственные невропатии
- +д. Прогрессирующие мышечные дистрофии
- е. Миастения

16. Для прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса не характерно следующее:

- а. Локализация мышечных атрофий преимущественно в трехглавой и двуглавой мышцах, мышцах пояса нижних конечностей, бедер и малоберцовой группы
- б. Атрофия мышц лица, плечевого пояса и передних мышц ног
- с. Медленно прогрессирующее течение
- д. Наличие сгибательных контрактур в локтевых суставах, западение ахиллова сухожилия, скованность в шейном отделе позвоночника
- +е. Мышечная боль

17. Спинальная мышечная атрофия типа 3 проявляется в возрасте:

- а. 6-18 месяцев
- б. до 6 месяцев
- +с. > 18 месяцев
- д. в 30-40 лет
- е. при рождении

18. Связанная с X-хромосомой миодистрофия не включает следующее:

- а. Мышечная дистрофия Беккера
- +б. Миодистрофия Эрба
- с. Миодистрофия Дюшенна
- д. Миодистрофия Лейдена-Мебиуса
- е. Миодистрофия Эмери-Дрейфуса

19. Повышение содержания каких ферментов в крови характерно для миодистрофии Дюшенна?

- a. Амилаза
- b. Лактатдегидрогеназа
- +c. КФК
- d. Дефицит кислой мальтазы
- e. АЛТ, АСТ

20. Какая функциональная шкала используется для оценки двигательных навыков у пациентов со СМА, не находящихся на амбулаторном лечении?

- +a. Шкала CHOP INTEND
- b. Шкала RULM
- c. Тест с 6-минутной ходьбой
- d. Шкала Брука
- f. Шкала измерения двигательной функции (MFМ)

21. Какие антитела присутствуют при миастении гравис?

- a. HLA-B27
- b. Антитела к двуспиральной (нативной) ДНК
- +c. Антитела к ацетилхолиновому рецептору (AChR)
- d. Антитела к антигену Смига
- e. HLA-DR

22. Наличие какого симптома не ожидается у пациентов с миастенией гравис?

- a. Мышечная слабость
- +b. Ухудшение памяти
- c. Птоз
- d. Трудности с речью
- e. Дыхательная недостаточность

23. Нервно-мышечные заболевания могут быть связаны с:

- a. Вегетативной дисфункцией
- b. Фиброзирующим заболеванием легких
- +c. Синдромом обструктивного апноэ сна
- d. Блокадой сердца
- e. Гастростазом

24. Осложнения при нервно-мышечных заболеваниях включают следующее:

- a. Гиперкалиемия
- b. Гипотермия
- +c. Ригидность мышц
- d. Алкалоз

- e. Сниженная концентрация креатинфосфокиназы (КФК)
25. Миотонические реакции:
- a. Всегда связаны со злокачественной гипертермией
 - b. Происходят из-за уменьшения притока натрия
 - c. Могут быть спровоцированы сукцинилхолином
 - +d. Обусловлены пониженной проводимостью хлорида
 - e. Могут быть вызваны опиоидами
26. Лечение миотонических реакций может включать:
- +a. Лечение провоцирующего фактора
 - b. Дантролен
 - c. Антиаритмические средства III класса
 - d. Алкализация мочи
 - e. Обезболивание
27. Мышечная дистрофия Дюшенна:
- +a. Это X сцепленное детское нервно-мышечное заболевание
 - b. Это аутосомно-доминантное заболевание
 - c. При ней часто наблюдается кардиомиопатия
 - d. Дистальные мышцы атрофируются и слабеют
 - e. Применение деполяризующих миорелаксантов является безопасным
28. Врожденная миотония:
- a. Это заболевание, связанное с X-хромосомой
 - +b. Симптомы возникают в результате нарушения работы натриевых каналов
 - c. При ней наблюдается широко распространенная гипертрофия мышц
 - d. Местное применение анестезирующего средства может способствовать расслаблению мышечных контрактур
 - e. Это заболевание связанное с суставам.
29. Нарушения нервно-мышечной передачи:
- +a. Все верно
 - b. Могут ухудшиться при приеме антибиотиков
 - c. Могут быть связаны со злокачественными новообразованиями
 - d. Могут проявлять чувствительность к курареподобным (недеполяризующим) средствам
 - e. Могут лечиться ингибиторами холинэстеразы
30. Какие из перечисленных ниже средств НЕ усиливают нервно-мышечную слабость?
- a. Метилпреднизолон
 - b. Рокуроний
 - c. Аминогилкозиды
 - +d. Цефалоспорины
 - e. Все неверно

Список литературы:

1. Lars Edström, Lars-Eric Thornell, Jaan Albo, Sven Landin / Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions / [Миопатия с дыхательной недостаточностью и типичными миофибрилярными поражениями] / *Journal of the Neurological Sciences*, 1990, 96:211-228 211
2. Daniel Birchalla, Maja von der Hagenb, David Batesc Kate Bushbyb, Patrick F.Chinnery / Subclinical semitendinosus and obturator externus involvement defines an autosomal dominant myopathy with early respiratory failure / [Субклиническое поражение полутендиноза и наружного запирателя определяет аутосомно-доминантную миопатию с ранней дыхательной недостаточностью] / *Neuromuscular Disorders*, том 15, выпуски 9-10, октябрь 2005, стр. 595-600
3. G. Tasca, B. Udd / Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF): Still rare / [Наследственная миопатия с ранней дыхательной недостаточностью (HMERF): по-прежнему редкая] *Neuromuscular Disorders*, 28 (2018), стр. 268-276
4. Hirofumi Komaki et al. / Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy / [Воспалительные изменения при миопатии, связанной с LMNA, у младенцев] *Neuromuscular Disorders*, 21 (2011), стр. 563-568
5. Camozzi D, Capanni C, Cenni V, Mattioli E, Columbaro Squarzoni S, et al. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics. Focus on laminopathies. [Взаимодействие различных ламин-зависимых механизмов для контроля динамики хроматина. Фокус на ламинопатиях] *Nucleus*. 2014;5(5):427-40,
6. M. Jedrzejowska, A. Potulska-Chromik, M. Gos et al. / Floppy infant syndrome as a first manifestation of LMNA-related congenital muscular dystrophy / [Синдром вялого младенца как первое проявление врожденной мышечной дистрофии, связанной с LMNA] / *European Journal of Paediatric Neurology*, 32 (2021), 115e121
7. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemann CG, Jeannet PY, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. [Мутации LMNA de novo вызывают новую форму врожденной мышечной дистрофии] *AnnNeurol*. 2008;64(2):177-86.
8. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hamouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. [Мутации в гене, кодирующем ламин A/C, вызывают аутосомно-доминантную мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса] *Nature Genetics*. 1999;21(3):285-8.

9. Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). [Идентификация мутаций в гене, кодирующем ламины А/С, при аутосомно-доминантной конечностно-поясной мышечной дистрофии с нарушениями атриовентрикулярной проводимости (LGMD1B)] *Human Molecular Genetics*. 2000;9(9):1453-9.
10. Mercuri et al., 2004, D'Amico et al., 2005, Hattori et al., 2011, Komaki et al., 2011, R. Ben Yaou et al., 2021
11. Jordi Díaz-Manera et al. / Muscle MRI in muscular dystrophies / *Acta Myologica* • 2015; XXXIV: стр. 95-108
12. Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. ["Ламинопатии": широкий спектр заболеваний человека] *Experimental Cell Research*. 2007; 313 (10): 2121-3 Hirofumi Komaki et al. / Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy / [Воспалительные изменения у детей при миопатии, связанной с LMNA] / *Neuromuscular Disorders*, 21 (2011), стр. 563-568
13. Moraitis E et al. / Infantile-onset LMNA-associated Muscular Dystrophy Mimicking Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy / [Мышечная дистрофия, связанная с геном LMNA, манифестирующая в детском возрасте, имитирующая ювенильную идиопатическую воспалительную миопатию]. *The Journal of Rheumatology*, 2015;42:6; doi:10.3899/jrheum.14055
14. A. Atalaia et al. / Laminopathies' Treatments Systematic Review / [Систематический обзор методов лечения ламинопатий] / *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8 (2021), стр. 419-439
15. Ashton C. et al. / Idiopathic inflammatory myopathies: a review / [Идиопатические воспалительные миопатии: обзор] / *Internal Medicine Journal*, 51 (2021), стр. 845-852
16. Jantima Tanboon, Akinori Uruha, Werner Stenzel and Ichizo Nishino / Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? / [Куда мы движемся в классификации идиопатических воспалительных миопатий?] / *Current Opinion in Neurology*, 33(5):590-603, октябрь 2020
17. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort [Рабочая группа по иммуноопосредованным некротизирующим миопатиям. 224-й Международный семинар ENMC: клиничко-серологическая классификация иммуноопосредованных некротизирующих

миопатий] Зандворт, Нидерланды, 14-16 октября 2016 Neuromuscular Disorders 2018; 28:8799.

18. Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, et al. Antisignal recognition particle myopathy in the first decade of life. [Миопатия частиц, распознающих антисигнал, в возрасте от 0 до 10 лет] Pediatric Neurology 2011; 45:114116.

19. Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. [Детская некротизирующая миопатия, связанная с антителами к 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазе] Rheumatology (Oxford) 2017; 56:287293.

20. S. Baig, J.J. Paik / Best Practice & Research Clinical Rheumatology / [Лучшие практики и исследования в клинической ревматологии], 34 (2020), 101484

21. Dubowitz V., Sewry C., Oldfors A. / Muscle biopsy / [Мышечная биопсия]. 4-е изд., 2013

22. Kun Huang, Fang-Fang Bi / A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy / [Систематический обзор и мета-анализ распространенности врожденной миопатии] Frontiers in Neurology, 02 ноября 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.761636>

23. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. [Врожденные миопатии и врожденные мышечные дистрофии] Current Opinion in Neurology 2001; 14:575-82.

24. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. [Подход к диагностике врожденных миопатий] Neuromuscular Disorders 2014; 24:97-116

25. KRISTL G CLAEYS / Congenital myopathies: an update / [Врожденные миопатии: обновление] / Developmental Medicine & Child Neurology 2020, 62:297-302

26. Masashi Aoki et al., In: GeneReviews® [Интернет]. Сиэтл (Вашингтон): Вашингтонский университет, Сиэтл; 1993-2022. 5 февраля 2004 [обновлено 27 мая 2021]

27. S. Ramdas и D. Beeson, Neuromuscular Disorders [Нервно-мышечные заболевания] 31 (2021) стр. 943-954

28. Michael Krieger, Andreas Roos, Claudia Stendel, Kristl G. Claeys, Fatma Mujgan Sonmez / SIL1 mutations and clinical spectrum in patients / [Мутации SIL1 и клинический спектр у пациентов] / Brain 2013: 136;3634-3644

29. Nishino I, et al. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2015; 86:385-392. doi:10.1136/jnnp-2013-307051

30. Nuria Carrillo et al. / GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges/Neurotherapeutics / [Внематочная миопатия:

этиология, диагностика и терапевтические проблемы] *Neurotherapeutics*, (2018) 15:900-914

31. Greenberg SA. / Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis [Миозит с включением внутриклеточных телец: клиническая картина и патогенез] / *Nature Reviews Rheumatology*, май 2019;15(5):257-272. doi: 10.1038/s41584-019-0186-x.

32. Vinojini Vivekanandam, Enrico Bugiardini, Ashirwad Merve, Matthew Parton, Jasper M Morrow, Michael G Hanna, Pedro M Machado / Differential Diagnoses of Inclusion Body Myositis [Дифференциальный диагноз миозита с включением внутриклеточных телец] / *Neurologic Clinics*, август 2020;38(3):697-710. doi: 10.1016/j.ncl.2020.03.014.

33. Malartre S et al / MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies / [МРТ и визуализация мышц при идиопатических воспалительных миопатиях] *Brain Pathology*. 2021;31:e12954.

34. John P. Whitcher; Paul Riordan-Eva (2007-10-18). Vaughan & Asbury's general ophthalmology (17th ed.) [Общая офтальмология Вогана и Эсбери (17-е изд.)] McGraw-Hill Medical. стр. 293. ISBN 978-0071443142.

35. Fan, H.-C.; Lee, H.-F.; Yue, C.-T.; Chi, C.-S. Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. [Клинические характеристики митохондриальной энцефаломиопатии, лактоацидоза и, инсультоподобных эпизодов] *Life* 2021,

36. Daniele Orsucci et al., Mitochondrial Syndromes Revisited [Пересмотр митохондриальных синдромов] / *Journal of Clinical Medicine*. 2021, 10, 1249.

37. 5th edition of Muscle pathology for clinicians written by Dr. Nonaka and Dr. Nishino, 2021 [Патологии мышц для клиницистов, 5-е издание]

38. Iizuka and Sakai's proposed mechanism of stroke-like episodes [Предложенный Иидзукой и Сакаи механизм инсультоподобных эпизодов], *Current Neurovascular Research* 2005;2:29-45

39. Maria Sofia Falzarano 1,* , Chiara Scotton 1 / Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy / [Мышечная дистрофия Дюшенна: от диагностики к терапии] / *Molecules* 2015, 20, 18168-18184; doi:10.3390/molecules201018168

40. Plasma Membrane Cytoskeleton of Muscle [Цитоскелет плазматической мембраны мышц] / SIMON C. WATKINS,^{1*} MICHAEL J. CULLEN,² ERIC P. HOFFMAN,³ AND LYNN BILLINGTON¹ / *MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE* 48:131-141 (2000)

41. Angelini C. LGMD. Identification, description and classification. [Идентификация, описание и классификация] *Acta Myologica* 2020;39:207-17. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-024>
42. Underlying diseases in sporadic presentation of high creatine kinase levels [Сопутствующие заболевания при спорадическом проявлении высокого уровня креатинкиназы] / Tomoko Lee a,**Clinica Chimica Acta*, том 519, август 2021, стр. 198-203а
43. M. Vainzof, L.S. Souza, J. Gurgel-Giannetti et al. / *Sarcoglycanopathies: an update [Саркогликанопатии: обновление] / Neuromuscular Disorders* 31 (2021), стр. 1021-1027
44. Mathis S, et al. *Journal of Medical Genetics* 2015;52:681-690. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103272
45. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD и Akkari PA (2019) *ALS Genetics, Mechanisms and Therapeutics: Where Are We Now? [Генетика БАС, механизмы и терапия: где мы сейчас?]* *Frontiers Neuroscience*. 13:1310.
46. Saposnik G, Di'az-Abo's P, Sa'nchezMene'ndez V, A'lvarez C, Terzaghi M, Maurino J, et al. (2022) Therapeutic decisions under uncertainty for spinal muscular atrophy: The DECISIONS-SMA study protocol [Терапевтические решения в условиях неопределенности при спинальной мышечной атрофии: Протокол исследования SMA DECISIONS] *PLoS ONE* 17(2): e0264006.