

УДК 616.8-053.2-07-08



ЕВТУШЕНКО С.К., ШАЙМУРЗИН М.Р., ЕВТУШЕНКО О.С.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкий областной детский клинический центр нейрореабилитации

НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ (научный обзор и собственные наблюдения)

Резюме. В статье освещены актуальные вопросы нейромышечных заболеваний у детей. Представлены современные мировые данные эпидемиологических, молекулярно-генетических, клиничко-неврологических, нейрофизиологических, биохимических, радиологических методов исследований, включая биопсию. По данным мировой и отечественной литературы описаны ведущие научные направления в области разработки патогенетического лечения. Углубленное изучение вопросов, отмеченных в статье, способствует улучшению уровня объективности и качества мониторинга и прогнозирования патологического процесса у детей с нейромышечной патологией с перспективой повышения эффективности выбора адекватной полимодальной терапевтической стратегии, направленной на предупреждение развития инвалидизации.

Ключевые слова: нейромышечные заболевания, эпидемиология, диагностический паттерн, современные аспекты медико-социальной коррекции.

Нейромышечные заболевания (НМЗ) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированное поражение определенной анатомической структуры нейромышечного аппарата. Актуальность проблемы НМЗ определяется высокой суммарной распространенностью данной группы заболеваний в популяции и тяжелой инвалидизацией больных. Согласно международной базе данных генетической информации (2012) известно более 7500 наследственных синдромов, из них более 500 протекают с поражением нервной системы, включая около 200 нозологических форм нейромышечной патологии [23, 29].

Частота НМЗ — 1,3–12,9 на 100 000 тыс. населения [2, 9]. В Украине количество детей с НМЗ ежегодно увеличивается и приближается к 2000 тыс. (Мартынюк В.Ю., 2008, 2011). К сожалению, их число больше, ведь диагноз ставится, когда больной уже инвалид (Волошин П.В., 2006).

Адрес для переписки с авторами:

Евтушенко Станислав Константинович
83003, Донецк, пр. Ильича, 16
ДонНМУ им. М. Горького,
кафедра детской и общей неврологии ФИПО
centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С., 2013
© «Международный неврологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

Суммарная распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) составляет 200 случаев на 1 000 000 населения [31], что позволяет относить их к наиболее часто встречающимся формам наследственной патологии. Наиболее распространенной в структуре ПМД является ПМД Дюшенна — 9,6 на 100 000 населения мужского пола [6], ПМД Беккера — 5,0 на 100 000 тыс. [24]. Частота встречаемости других форм ПМД в популяции ниже. Распространенность ПМД Эмери — Дрейфуса — 2 на 100 000 тыс. [22], конечностно-поясных форм ПМД — 1,5–2,5 на 100 000 тыс. [27], ПМД Ландузи — Дежерина — 2,9 на 100 000 тыс. [28], врожденная ПМД Фукуяма — 1 : 10 000 новорожденных [4], ПМД Грефе — 0,9 на 100 000 тыс. [30], дистальная ПМД — 0,4 на 100 000 тыс. [23].

По данным Л.А. Лившиц (2003), более чем в 1/3 случаев всех НМЗ диагностируется спинальная мышечная атрофия (СМА). Распространенность заболевания — 2–3–9 на 100 тыс. населения, среди новорожденных — 1 на 10 тыс. [25]. Частота гетерозиготного носительства высокая — 1 на 40–60 человек [25].

Среднепопуляционная распространенность наследственных мотосенсорных полиневропатий (НМСП) составляет не менее 1 случая на 3000–3500 человек [8].

В реестре базы данных Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации (2001–2012) зарегистрировано 348 детей с НМЗ, включая 152 (43,7 %) — с первично-мышечными заболеваниями, 107 (30,7 %) — со спинальной мышечной атрофией, 89 (25,6 %) — с НМСП.

Традиционно сложилось, что социальную значимость имеют сосудистые, демиелинизирующие заболевания, травмы и, как правило, меньше внимания уделяется таким редким заболеваниям, как наследственные нейромышечные. Раньше считалось, что нейромышечные заболевания неизлечимые, труднокурабельные. А ведь эта патология также имеет очень большую социальную значимость: во-первых, это тяжелая инвалидизация, во-вторых, это крик о помощи родителей больного ребенка: «Где, как, когда лечиться?» Низкая выявляемость ранних симптомов заболевания, высокая частота ошибочного диагноза, как позитивного, так и негативного, недооценка клинических и нейрофизиологических диагностических критериев сопряжены с поздней диагностикой НМЗ, неадекватной тактикой лечения, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелой инвалидизации. Вместе с тем литературные данные последних лет констатируют, что в 65–80 % случаев рано выявленная нейромышечная патология при активном наблюдении и адекватном лечении может принимать доброкачественное течение.

Сегодня проблемы нервно-мышечной патологии не укладываются в рамки только нейрофизиологии, генетики, биохимии, иммунологии, морфологии. Биологическое моделирование патологических состояний соседствует с математическими моделями, молекулярная биология становится привычной составляющей клинической практики. Бионика и кибернетика, нанотехнологии

и микронейрохирургия, новые возможности использования синаптических блокаторов, антисмысловых олигонуклеотидов, молекулярных конкурентов каналов нервной и мышечной систем стремительно меняют наши представления о патогенезе и возможностях терапии состояний, еще совсем недавно казавшихся неизлечимыми.

Тем не менее проблемным моментом является вопрос структурированной основы раннего выявления симптомов заболевания и возможных осложнений, а также разработки эффективного оптимального лечения при участии специалистов различного профиля.

По-прежнему число случаев ошибочной диагностики при первичном обращении больных с НМЗ остается довольно высоким. По нашим данным, наиболее частым ошибочным диагнозом у детских неврологов является перинатальная энцефалопатия, детский церебральный паралич, аномалия развития головного мозга. Основанием для этих диагнозов нередко являлись нарушения течения перинатального периода, задержка двигательного (72,9 %) и психоречевого (37,1 %) развития.

В структуре ошибочного диагноза доминируют: хронический гепатит, кардиомиопатия, рахит, алиментарная гипотрофия, астенический синдром, гиповитаминоз. Нередко у многих детей с НМЗ при первых симптомах заболевания на первый план выступает костно-суставная патология, что служит поводом для обращения больных к ортопеду. Однако клинический диагноз специалистов основывается лишь на локальных изменениях костно-суставной системы с выставлением таких диагнозов: плоскостопие, вальгусная деформация стоп, врожденная косолапость, дисплазия тазобедренных суставов, контрактуры голеностопных суставов, сколиоз.

Решение проблемы ранней диагностики НМЗ зависит не только от повышения квалификации детских неврологов, но и ознакомления широкого круга педиатров, семейных врачей, детских хирургов, ортопедов с клинико-нейрофизиологической и медико-генетической информацией о НМЗ.

Таким образом, актуальность проблемы НМЗ определяется ее широкой распространенностью, тенденцией к накоплению генетических мутаций в каждом последующем поколении, снижением качества жизни, развитием ранней и тяжелой инвалидизации.

Недооценка значимости НМЗ приводит к поздней диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мероприятий, неэффективному лечению пациентов и, как следствие, к тяжелой инвалидизации.

За последние полвека в литературе появилось большое число сообщений о редких нейромышечных синдромах, нередко наблюдавшихся буквально в 1–2 семьях и отличавшихся от классических форм нейромышечной патологии тем или иным специфическим клиническим признаком [23, 28]. Это привело на определенном этапе к неоправданному усложнению предлагавшихся классификаций.

Возникшее противоречие между субъективизмом отдельных авторов в оценке нозологической значимости конкретных симптомов и необходимостью создания универсальной и объективной классификации нейромышечных заболеваний было разрешено в последние десятилетия, ознаменовавшиеся открытием большого числа генов и хромосомных локусов этих генов. Тем самым в классификацию был привнесен молекулярно-генетический принцип, предполагающий установление четкой взаимосвязи между конкретной клинической формой и мутацией в определенном гене. В результате разработки молекулярно-генетической классификации нейромышечных заболеваний стало возможным в рамках каждого типа наследования или каждого общего фенотипа выделять самостоятельные генетические формы с помощью ДНК-анализа.

Разумеется, молекулярно-генетический принцип классификации нейромышечных заболеваний нельзя противопоставлять клиническому подходу. В ряде случаев задача идентификации конкретной мутации в определенном гене может быть трудновыполнимой (особенно в короткие сроки), а нередко и невозможной в силу технических, материальных или иных проблем.

При этом отнюдь не отменяется необходимость квалифицировать определенным образом тот или иной синдром в общем ряду нейромышечной патологии. Следовательно, при создании адаптированной и информативной классификации интересы широкого круга неврологов и клиническая практика диктуют необходимость найти такое рациональное сочетание фенотипических, молекулярно-генетических и нейрофизиологических признаков, которое позволило бы четко дифференцировать эти заболевания на самостоятельные подтипы и отдельные нозологические формы либо группы близких форм.

Основываясь на данных мировой и отечественной литературы [2, 4, 22], новейших достижениях в области молекулярной неврологии [28], превентивной диагностики и генной терапии [12, 29, 31], опираясь на международную молекулярно-генетическую классификацию нейромышечных заболеваний [4], мы используем адаптированный клинический вариант классификации нейромышечных заболеваний, являющейся наиболее удобной и полезной для широкого круга как исследователей, так и практических врачей.

Классификация нервно-мышечных заболеваний

1. Прогрессирующие мышечные дистрофии

1.1. X-сцепленные мышечные дистрофии

1.1.1. Миодистрофия Дюшенна и Беккера (дистрофинопатии — МIM 310200)

1.1.1.1. Дистрофинопатия у девочек с синдромом Тернера

1.1.1.2. Дистрофинопатия у манифестных гетерозигот

1.1.2. Редкие формы X-сцепленных миодистрофий

1.1.2.1. Миодистрофия Эмери — Дрейфуса (эмеринопатии — МIM 310300)

1.1.2.2. Лопаточно-плечевой синдром с деменцией

1.1.2.3. Миодистрофия Мэбри

1.1.2.4. Миодистрофия Роттауфа — Мортье — Бейера

1.1.2.5. Тазово-бедренная миодистрофия Лейдена — Мебиуса

1.2. Аутосомные мышечные дистрофии

1.2.1. Лицелопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи — Дежерина (MIM 158900)

1.2.1.1. Инфантильная форма лицелопаточно-плечевой миодистрофии

1.2.2. Скапулоперонеальная миодистрофия Давиденкова (MIM 1813500)

1.2.3. Конечностно-поясная миодистрофия (КПМД) Эрба — Рота

1.2.3.1. КПМД 1A (миотилинопатии — MIM 159100)

1.2.3.2. КПМД 1B

1.2.3.3. КПМД 1C (кавеолинопатии)

1.2.3.4. КПМД 1D (с кардиомиопатией)

1.2.3.5. КПМД 1F

1.2.3.6. КПМД 1E (с парезом гортани, глотки и дистальных мышц)

1.2.3.7. КПМД 2A (кальпаинопатии — MIM 253600)

1.2.3.8. КПМД 2B (дисферлинопатии — MIM 253601)

1.2.3.9. КПМД 2C (саркогликанопатии — тяжелая детская аутосомно-рецессивная миопатия — MIM 253700)

1.2.3.10. КПМД 2D (саркогликанопатии — тяжелая детская аутосомно-рецессивная миопатия — OMIM 600119)

1.2.3.11. КПМД 2E (саркогликанопатии — тяжелая детская аутосомно-рецессивная миопатия — OMIM 600900)

1.2.3.12. КПМД 2F (саркогликанопатии — OMIM 601400)

1.2.3.13. КПМД 2G

1.2.3.14. КПМД 2H

1.2.3.15. Мышечная дистрофия плечевого и тазового пояса с буллезным эпидермолизом (MIM 226670)

- 1.2.4. Миодистрофия Бетлема (MIM 158810)
- 1.2.5. Дистальные миодистрофии (MIM 125660)
 - 1.2.5.1. Дистальная миодистрофия с началом в грудном возрасте
 - 1.2.5.2. Дистальная миодистрофия с началом в детстве
 - 1.2.5.3. Дистальная миодистрофия с поздним дебютом (типа Веландер)
 - 1.2.5.4. Дистальная миодистрофия с ранним началом у взрослых (типа Миоши)
 - 1.2.5.5. Дистальная миодистрофия с накоплением десминовых включений (OMIM 601419)
- 1.2.6. Окулофарингеальная миодистрофия (MIM 164300)
- 1.2.7. Окулярная миодистрофия (прогрессирующая наружная офтальмоплегия Грефе)

2. Спинальные амиотрофии

2.1. Проксимальные спинальные амиотрофии детского возраста

2.1.1. Острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия Верднига — Гоффмана (спинальная амиотрофия 1-го типа) (MIM 253300)

2.1.2. Хроническая инфантильная спинальная амиотрофия (спинальная амиотрофия 2-го типа) (MIM 253550)

2.1.3. Ювенильная спинальная амиотрофия (болезнь Кугельберга — Веландер) (MIM 253400)

2.2. Редкие формы спинальных амиотрофий в детском возрасте

2.2.1. Инфантильная нейрональная дегенерация

2.2.2. Врожденная форма болезни Пелицеуса — Мерцбахера

2.2.3. Врожденная цервикальная спинальная амиотрофия

2.2.4. Атипичный вариант Gm-ганглиозидоза

2.2.5. Детский прогрессирующий бульбарный паралич (синдром Фацио — Лонде)

2.2.6. Понтобульбарный паралич с глухотой (синдром Виалетто — Ван Лэре)

2.3. Редкие спинальные амиотрофии

2.3.1. Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди (MIM 313200)

2.3.2. Дистальная спинальная амиотрофия

2.3.3. Сегментарная спинальная амиотрофия

2.3.4. Мономелическая спинальная амиотрофия

2.3.5. Скапулоперонеальная спинальная амиотрофия Старка — Кайзера

2.3.6. Лицелопаточно-плечевая спинальная амиотрофия Феничела

2.3.7. Окулофарингеальная спинальная амиотрофия

3. Наследственные мотосенсорные полиневропатии

3.1. Демиелинизирующие НМСП

Вариант	Тип наследования	№ OMIM	Локализация гена	Белок
НМСП 1A	АД	118220	17p11.3	PMP22
НМСП 1B	АД	118200	1q22	Po
НМСП 1C	АД	601098	16p13	?
НМСП 1D	АД	129010	10q21	EGR2
Нейропатия со склонностью к параличам от сдавления	АД	162500	17p11	PMP22
НМСП 2	АД, АР	145900, 159440	17p, 1q22, 8q23-q24	PMP22, Po, EGR, Периаксин
НМСП 4A	АР	214400	8q21.1	GDAP1
НМСП 4B1	АР	256855	11q23	MTMR2
НМСП 4B2	АР	604563	11p15	—
НМСП 4C	АР	601596	5q23-33	—
НМСП 4D	АР	601455	8q24	NDRG1
НМСП 4E	АР	—	17p11, 1q22, 10q21	PMP22, Po, EGR
НМСП 4F	АР	605260	19q23	Периаксин
НМСП Russe	АР	605285	10q23	—

3.2. Аксональные НМСП

Вариант	Тип наследования	№ OMIM	Локализация гена	Белок
НМСП 2А	АД, АР	118210, 605588	1p36, 1q21	KIF1В, Ламин А/С
НМСП 2В1, НМСП 2В2	АР, АД	605589, 600882	19q13.3, 3q13-22	-
НМСП 2С1, НМСП 2С2	АД, АР	606071	—	—
НМСП 2D	АД	601472	7p14	—
НМСП 2Е	АД	162280	8p21	Легкая цепь нейрофиламента
НМСП 2F	АД	606595	7q11-21	—
НМСП 2G	АД	—	—	—
НМСП 5	АД	600361	—	—
НМСП 6	АД	165199	—	—
НМСП с парезом голосовых связок	АР	—	8q21.1	GDA
НМСП с агенезией мозолистого тела	АР	218000	15q13-q15	SPG
НМСП Х2	Х-Р	302801	Хр22.2	—
НМСП Х3	Х-Р	302802	Хq26	—
НМСП с атрофией зрительных нервов	АД	601152	—	—
НМСП с глухотой	АД	118300	—	—
НМСП с поражением ЦНС	АД	605423	—	—

3.3. Промежуточный тип

Вариант	Тип наследования	№ OMIM	Локализация гена	Белок
НМСП промежуточная	АД, АР	606482, 606483	19p12-13.2, 10q24.1-25.1	—
НМСП 1Х	Х-Д	302800	Хq13.1	Коннексин
Синдром Cowchock	Х-Д	310490	Хq24-26	—

Многоуровневый подход к вышеизложенной классификации служит основой для дифференцированного и адекватного лечения, направленного на коррекцию ключевых факторов этиопатогенеза заболевания и замедление развития тяжелой инвалидизации.

Все вышеуказанные обстоятельства и данные мировой литературы позволили констатировать, что нейромышечная патология — наиболее распространенная группа среди всех наследственных болезней нервной системы. В связи с этим проблема ранней диагностики имеет большое практическое значение, прежде всего потому, что многие формы относятся к категории курабельных, а их течение и исход определяются сроками начала лечения. Поздняя диагностика ассоциирована с упущенными терапевтическими возможностями.

Современный диагностический паттерн НМЗ включает следующие методы исследования: клиничко-синдромологический, клиничко-генеалогический, молеку-

лярно-генетический, лабораторный (радиологический + функциональный), гистологический.

Клиничко-синдромологический метод диагностики при НМЗ базируется на изучении анамнеза и оценки клинического состояния. Разные типы НМСП, независимо от вовлеченного гена, имеют сходные клинические проявления. Заболевание чаще дебютирует в детском возрасте — 5–12 лет.

Синдром мышечной слабости при НМЗ является основой клинического симптомокомплекса и представлен следующими критериями моторно-рефлекторных нарушений:

— симметричная мышечная слабость и гипотрофия конечностей, клинически характеризующаяся нарушением функции ходьбы (утиная, перонеальная походка); затруднением бега, прыжков, ходьбы на пятках. Нередко отмечается нарушение письма, затруднение при застегивании пуговиц [5]. Больные отмечают болезненные спазмы в мышцах голени, усиливающиеся после долгой

ходьбы, дети часто спотыкаются, падают. Нередко ведущей жалобой родителей является ходьба на носках;

- деформации стоп (*pes cavus*, плоские, плоско-вальгусные), позвоночного столба (кифосколиоз, сколиоз, гиперлордоз) [13];

- ретракции ахилловых сухожилий, двуглавых мышц плеча, сгибательные контрактуры в голеностопных суставах [18];

- гипорефлексия, а в 60 % случаев — отсутствие сухожильных рефлексов [17].

Необходимо подчеркнуть, что нередко нейромышечная патология сопровождается или проявляется поражением какой-либо одной из систем организма и может характеризоваться следующими симптомокомплексами [6, 31]:

- поражение центральной и периферической нервной системы (нарушения психоречевого развития, судороги, атаксия, тремор, птоз, наружная офтальмоплегия, синдром полиневропатии);

- поражение сердца (гипертрофическая, дилатационная кардиопатия, нарушения функции автоматизма);

- эндокринные расстройства;

- поражения слуха;

- поражения зрения;

- желудочно-кишечные нарушения;

- поражения внутренних органов.

Таким образом, несмотря на генетическую гетерогенность, основные клинические проявления различных форм НМЗ довольно похожи. Вместе с тем течение и прогноз НМЗ крайне вариабельны и определяются стадией заболевания. К сожалению, на сегодняшний день международных стандартизированных шкал определения стадии патологического процесса при НМЗ не существует. В связи с этим на базе Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации была адаптирована и модифицирована международная шкала NIS LL (1996) (*Neuropathy Impairment Score Low Limb* — шкала нейропатических нарушений в нижних конечностях), которая включает оценку мышечной силы (0–4 балла), сухожильных рефлексов (0–2 балла); сенсорных нарушений (оценка поверхностной чувствительности (0–5 баллов), вибрационной чувствительности (0–5 баллов)), объема активных движений в голеностопных суставах (0–5 баллов), функции ходьбы (0–4 балла). На основании полученных результатов оценивается стадия патологического процесса:

- 0,5–8 баллов — стадия начальных проявлений;

- 8,5–17,5 балла — стадия развернутых клинических проявлений;

- 18 и выше — стадия декомпенсации.

В последние годы успехи фундаментальных наук, таких как молекулярная биология, нейроиммунология, нейрогенетика, оказывают значимую помощь клиницистам-неврологам.

Совершенствование диагностических методов, используемых в неврологии, диктует необходимость постоянного изучения новых данных в области как фундаментальных

исследований, так и клинического, практического применения.

Клинико-генеалогический метод позволяет верифицировать наследственный характер заболевания, установить тип наследования, гетерозиготное носительство, пенетрантность патологического гена и прогноз для будущего потомства.

Выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный, X-сцепленный частично доминантный типы наследования НМЗ.

Молекулярно-генетический метод основан на картировании и поиске локусов, сцепленных с различными формами НМЗ, идентификации генов, детерминирующих развитие заболеваний, установлении биохимического дефекта [25].

В Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины во главе с Л.А. Лившиц и соавт. (2003) разработаны и внедрены в практическое здравоохранение стратегия пренатальной ДНК-диагностики и программы селективного и массового скрининга наиболее распространенных в Украине нейромышечных заболеваний: спинальной мышечной атрофии, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, наследственной мотосенсорной полиневропатии 1А типа.

Т.С. Мищенко (2008) подчеркивает значимость определения специфических антител и маркеров, генетических маркеров, генетических мутаций и биохимических дефектов, что способствует постановке правильного диагноза и облегчает мониторинг эффективности лечения.

В то же время авторы отечественной и зарубежной литературы [7, 13, 16] подчеркивают значимость электронейромиографического (ЭНМГ) исследования как простого, высокоинформативного и широко доступного метода, который позволяет не только идентифицировать уровень поражения двигательной единицы, но и на основании ЭНМГ-мониторинга оценить степень выраженности патологического процесса на различных стадиях заболевания.

Клиническая электронейромиография является достаточно молодой наукой, но с учетом электрофизиологических основ, изучение которых началось в школе R. Keiton с 1875 года, давно вышла из разряда редко используемых методов исследования. Она заняла свое почетное место как неотъемлемый, а нередко и единственный метод верификации диагноза, в первую очередь нейромышечной патологии, когда по разным причинам невозможно в полном объеме провести молекулярно-генетическое исследование.

К сожалению, на сегодняшний день интерпретация ЭНМГ-результатов остается привилегией ограниченной группы специалистов по функциональной диагностике. Неспособность невролога в достаточной мере оценить полученные данные ЭНМГ-исследования существенно ограничивает возможности диагностического поиска и снижает уровень его профессионализма.

В настоящее время практически все ведущие клинические больницы имеют специализированное оборудование и в различной степени подготовленных врачей функцио-

нальной диагностики, которые владеют основными методами электромиографии. Вместе с тем не всегда ЭНМГ-заключения удовлетворяют клинициста. Это обусловлено тем, что клиницист ждет от электромиографа диагноза, а последний не обладает таким правом. Для достижения определенного компромисса недостаточно квалифицированный электромиографист в ЭНМГ-заключении констатирует, что полученные данные не противоречат ранее определенному диагнозу. Безусловно, «помощь» от подобной тактики может быть весьма эфемерной и вообще в значительной мере может навредить пациенту. В связи с этим клиницист-невролог должен сам обладать определенным уровнем знаний, необходимых для интерпретации данных ЭНМГ-заключения.

Сложившаяся ситуация на фоне новых достижений в патоморфогенезе, нейробиологии привела к необходимости обобщения вновь полученного клинического материала с учетом уже накопленного опыта работы.

Электронейромиография — современный и высокоинформативный метод диагностики, основанный на регистрации и изучении биоэлектрической активности нейромышечного аппарата в покое и при его активации.

По данным Л.Ф. Касаткиной (2010), основными задачами ЭНМГ-обследования являются:

- определение уровня поражения двигательной единицы. Двигательная единица — это комплекс, состоящий из мотонейрона переднего рога спинного мозга, его аксона, синапса и группы иннервируемых этим аксоном мышечных волокон (рис. 1);
- топика поражения нейромышечного аппарата с указанием распространенности (локальные, диффузные) и степени тяжести патофизиологических нарушений;
- диагностика вовлеченности миелина или аксона с последующим выходом на нозологическую форму заболевания и селективным подбором патогенетически направленной терапии;
- мониторинг патофизиологических нарушений нейромышечного аппарата. Контроль динамики нарушенных функций также является самостоятельной задачей, позволяющей проводить мониторинг нарушений нейромышечного аппарата, оценивать динамику субклинических проявлений

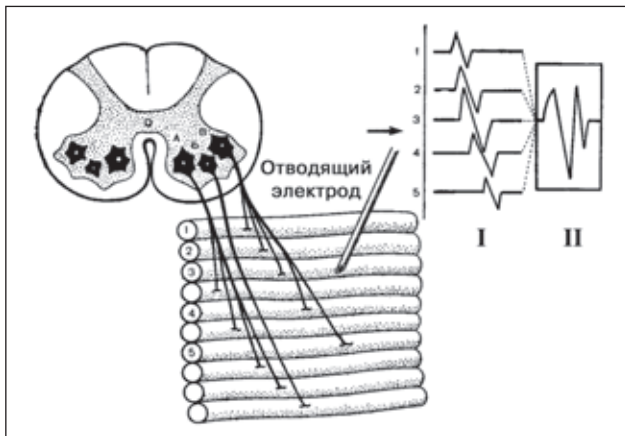


Рисунок 1. Двигательная единица (Гехт Б.М., 1990)

заболеваний, даже когда клиническая динамика не определяется.

Выявление локализации поражения является наиболее частой задачей ЭНМГ-исследования. ЭНМГ позволяет локализовать следующие уровни поражения кортико-мускулярного пути: надсегментарный, нейрональный, сегментарный, невральный, синаптический, миопатический.

Диагностика поражения на каждом уровне может включать комплекс ЭНМГ-методик. Вместе с тем диагностика каждого уровня может иметь один наиболее информативный и адекватный метод, например, для диагностики надсегментарного уровня — поверхностная ЭМГ, для уровня ствола нерва — методика определения СПИ, для уровня мышечного волокна — игольчатая ЭМГ.

Согласно международным стандартам электронейромиографической диагностики, представленным С. Bischoff et al. (2009), миелінопатическая невропатия (рис. 2) по данным стимуляционной ЭНМГ представлена следующими константами:

- снижение скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам на 25 % и более;
- М-ответ и потенциал сенсорного ответа зазубрены, деформированы, «растянуты».

Аксонопатическая полиневропатия (рис. 3) согласно международным стандартам электронейромиографической диагностики (Bischoff С. et al., 2009) по данным стимуляционной ЭНМГ представлена следующими константами:

- скорость проведения импульса существенно не изменяется;
- отмечается резкое снижение амплитуды М-ответа на 30 % и более;
- длительность М-ответа снижена на 30 % и более.

Согласно международным стандартам электронейромиографической диагностики (Bischoff С. et al., 2009) миелінопатическая невропатия по данным игольчатой ЭНМГ представлена следующими константами:

- увеличение средней амплитуды ПДЕ (1000–3500 мкВ);
- увеличение средней длительности ПДЕ преимущественно за счет нарастания фазности ПДЕ (50 % и более), обусловленное гибелью миофибрилл вследствие денервации.

Аксонопатическая невропатия по данным игольчатой ЭНМГ характеризуется наличием спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн на фоне изменений потенциалов двигательной единицы, характерных для миелінопатической невропатии.

Для спинальной амиотрофии по данным игольчатой ЭНМГ характерен нейрональный уровень поражения двигательной единицы, представленный следующими константами (рис. 4):

- увеличение средней амплитуды на 50 % и более;
- увеличение средней длительности на 50 % и более;
- увеличение фазности на 25 % при этом турны существенно не повышаются;
- спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляции.

Для прогрессирующих мышечных дистрофий, структурных миопатий, метаболических миопатий характерен миопатический уровень поражения двигательной единицы, представленный следующими константами (рис. 5):

- снижение средней длительности на 20 % и более;
- снижение средней амплитуды (< 350 мкВ);
- увеличение фазности потенциалов (> 20 %);
- спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции, положительных острых волн.

Таким образом, на каждом этапе клинического обследования грамотное назначение ЭНМГ позволяет получить максимум информации.

Лабораторный метод исследования, включая биохимический скрининг, иммунологические и серологические исследования, используется при проведении дифференциальной диагностики НМЗ с митохондриальными заболеваниями, эндокринной патологией, аутоиммунными заболеваниями.

Некоторые ферменты, в значительных концентрациях содержащиеся в мышечной саркоплазме, при повреждении могут просачиваться в кровь и таким образом служить индикаторами мышечного повреждения. Исследование креатинфосфокиназы (КФК) — наиболее чувствительный и специфичный в этом отношении тест, который отражает процесс некроза в скелетной мышце или миокарде. В то время как при периферических невропатиях и поражениях нервно-мышечного соединения активность КФК остается нормальной, при СМА и других забо-

леваниях мотонейронов спинного мозга уровень КФК может незначительно повышаться. Нередко в сыворотке больных с активной мышечной деструкцией может быть повышена активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альдолазы. Увеличение в крови активности КФК, превышающее норму более чем в 10 раз, указывает на деструкцию мышц. Не столь значительное повышение в крови активности КФК отмечают при многих нейромышечных заболеваниях, небольших травмах мышц (например, после игольчатой ЭНМГ), при гипотиреозе, гипопаратиреозе. Нормальный уровень КФК у ребенка с синдромом мышечной гипотонии исключает наличие быстро прогрессирующей миопатии, вместе с тем со структурной миопатией с диспропорцией мышечных волокон следует дифференцировать и некоторые метаболические миопатии [4, 22].

В связи с вышеизложенным следует отдельно сказать о значении гистохимической диагностики в клинике нервно-мышечных заболеваний. В современной медицине отмечается отчетливая тенденция к включению данных о тех или иных особенностях генотипа в описание патологического состояния, а для нейромышечных заболеваний обнаружение и описание мутации нередко является финальным этапом диагностического поиска. Вместе с тем А.В. Шатилло (2013) отмечает, что перечень форм нейромышечной патологии, для которых не описаны определенные му-

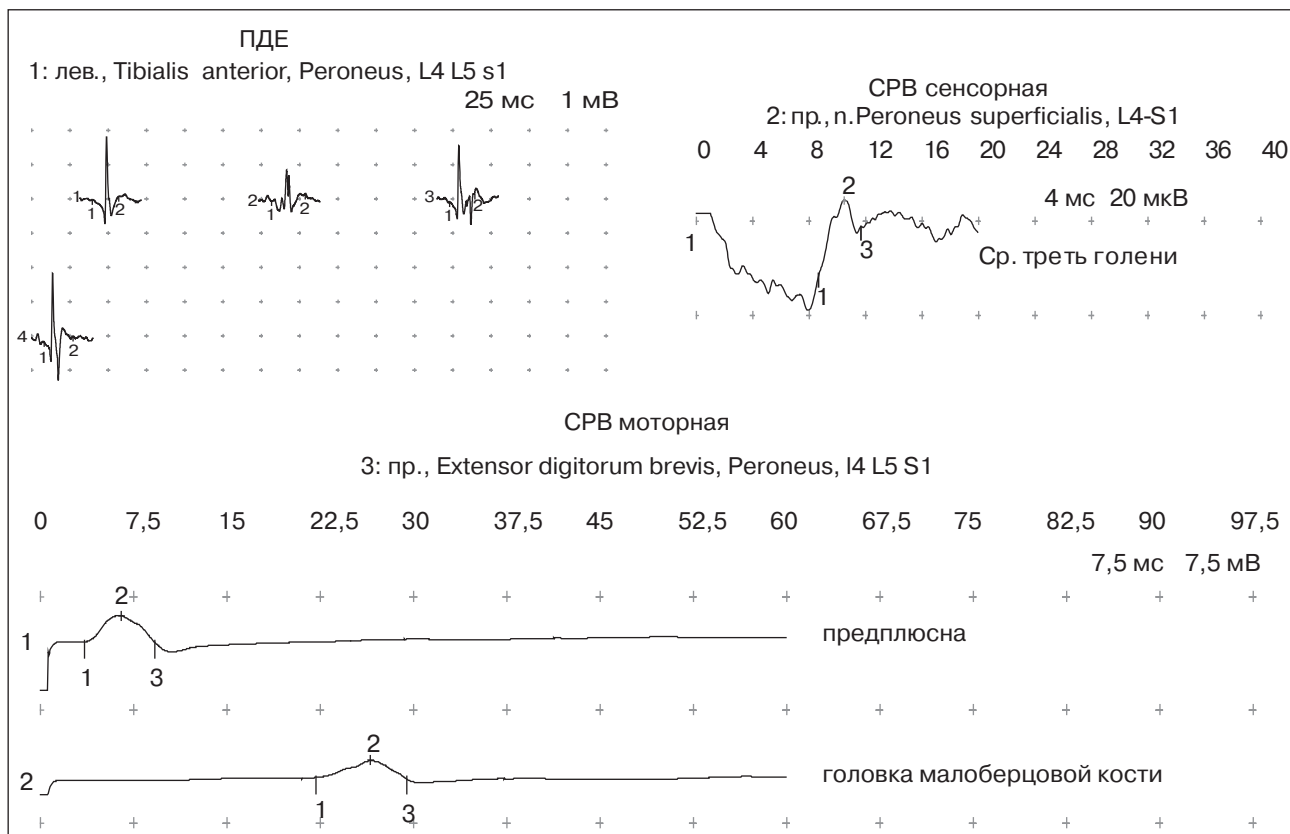


Рисунок 2. Электронеурмиограмма миелинопатической полиневропатии

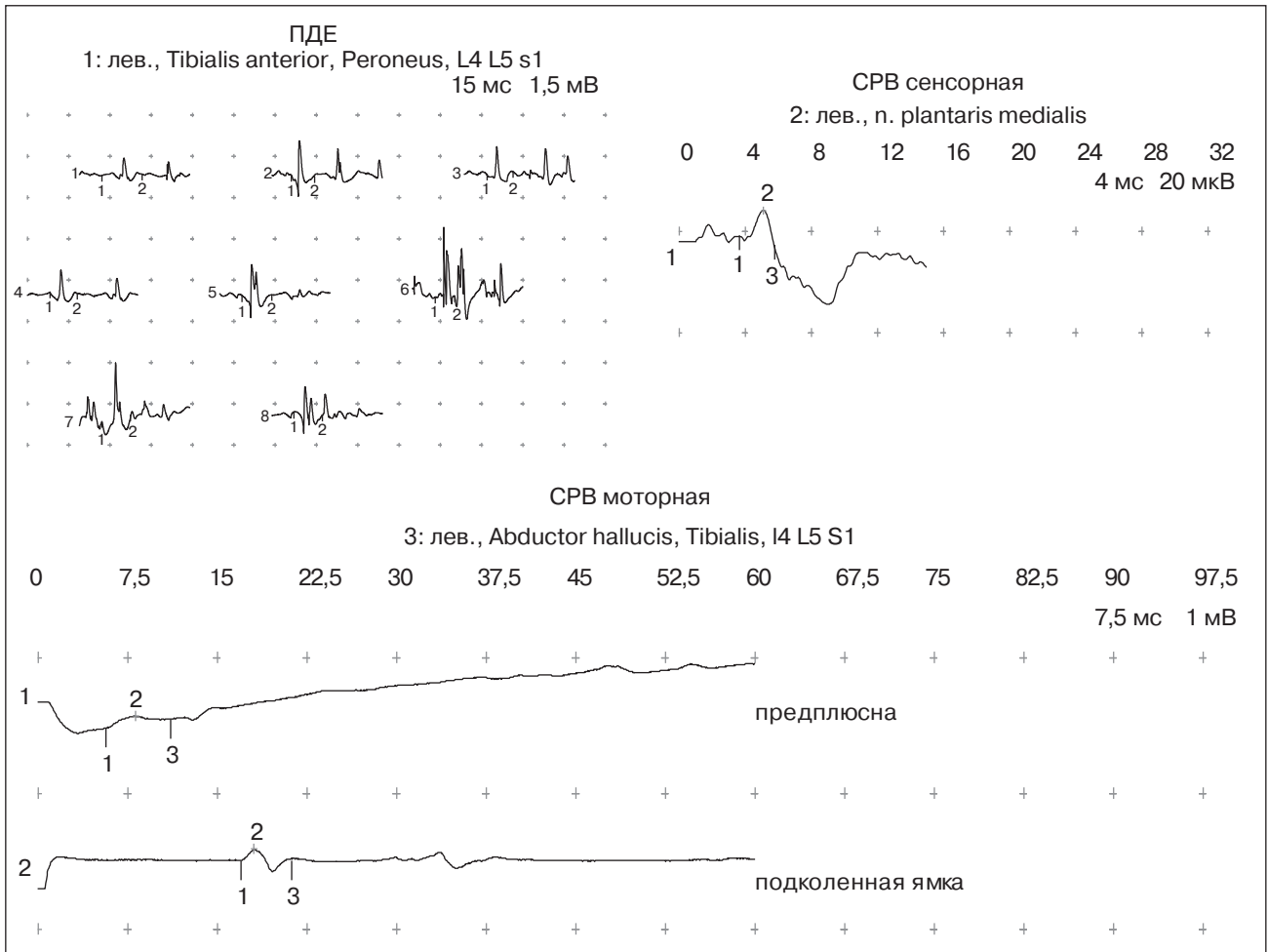


Рисунок 3. Электронейрограмма аксональной мотосенсорной полиневропатии

тации, по-прежнему остается очень большим. Особое место среди дополнительных методов обследования занимает морфологическое и гистохимическое исследование мышц, предоставляющее наибольший объем специфической информации, позволяющей сформировать достоверный миологический диагноз или максимально приблизиться к нему [19].

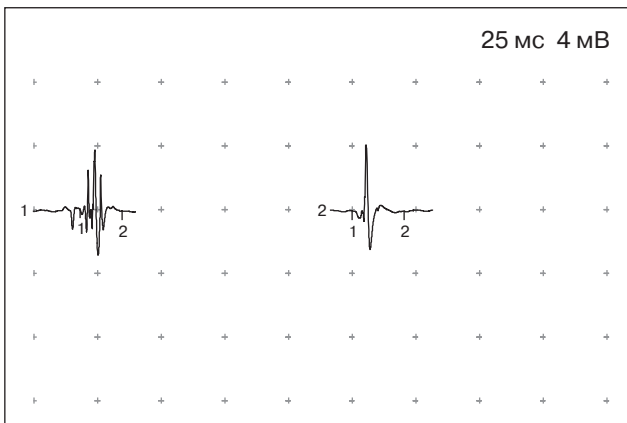


Рисунок 4. Потенциалы двигательной единицы при нейрональном уровне поражения

Показанием для проведения биопсии является [4, 19]:

- наличие признаков мышечного поражения: мышечная слабость, дискомфорт, крампи, патологическая мышечная утомляемость;
- повышенный уровень КФК;
- миопатический уровень поражения по данным ЭНМГ;
- дифференциация между сегментарной демиелинизацией и аксональной дегенерацией;
- идентификация воспалительных невропатий;
- наличие системного заболевания с миопатической манифестацией.

Биопсию мышц проводить нецелесообразно, если нет возможности осуществить полноценное гистохимическое исследование ткани или если присутствуют четкие ЭНМГ-паттерны [23].

Морфологическими критериями мышечной патологии являются [19]:

- нарушение распределения типов мышечных волокон;
- изменение размера мышечных волокон;
- нарушение строения мышечных волокон и их элементов;

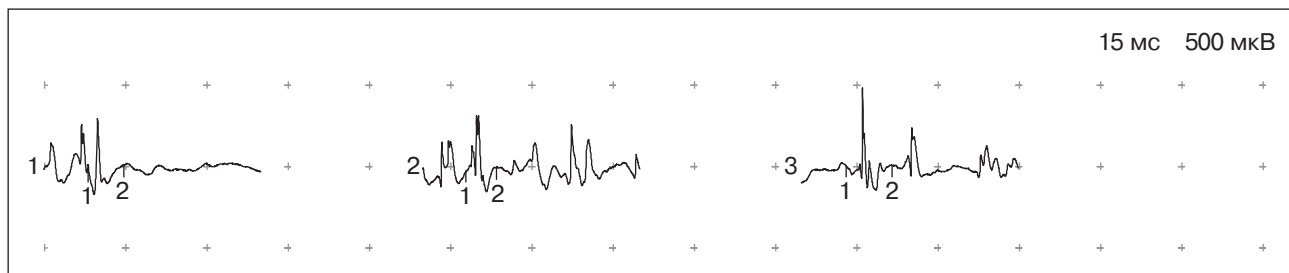


Рисунок 5. Потенциалы двигательной единицы при миопатическом уровне поражения

— патологические включения и образования в мышечных волокнах;

— патологические изменения скелетной мышечной ткани в целом.

Только обобщенный учет всех перечисленных характеристик и признаков позволяет поставить достоверный морфологический диагноз или максимально приблизиться к нему.

В настоящее время по данным мировой и отечественной литературы в диагностике структурно-функциональных изменений мышц все большую информативность приобретает метод ультразвукового исследования (УЗИ) мышц. УЗИ мышц является неинвазивным методом оценки структуры и степени выраженности дистрофических и атрофических изменений мышц при отсутствии лучевой нагрузки при достаточно высокой информативности. Небольшая продолжительность исследования и возможность мониторинга клинично-неврологического статуса, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий в динамике позволяет широко использовать его в практике неврологов и реабилитологов. Как правило, для оценки состояния скелетных мышц используются линейные датчики с частотой 5,0–7,5 МГц. Описание сонограммы включает визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или нет), наличие фасцикуляций. В норме скелетные мышцы имеют фиброзно-адипозную сетку между мышечными волокнами и их пучками, которые при продольном сканировании проявляются экзогенными линиями. Фасции, разделяющие мышцы, проявляются гиперэхогенными линейными структурами. Эхогенность сокращенных мышц несколько меньше, чем у мышц в состоянии покоя [25].

При нейромышечных заболеваниях на сонограммах определяется однородность мышечной ткани с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности, что характеризует разрастание соединительной ткани. Мышцы плохо дифференцированы, уменьшены в размере, в 60–80 % случаев выявляется жировая инфильтрация. Отсутствует характерный рисунок исчерченности, что свидетельствует о деструктурированности ткани. Сокращения мышц при активном напряжении визуализируются слабо. В состоянии покоя на

сонограммах при спинальных амиотрофиях фиксируют фасцикуляции [25].

Нередко общепринятые методики не позволяют исследовать несколько анатомических областей без перемещения пациента и перестроек соленоида (например, рук и ног), что на практике требует больших временных затрат, но является жизненно необходимым для многих тяжелых больных с НМЗ, особенно с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В связи с отсутствием побочного действия (ионизирующее облучение), хорошим разрешением и контрастированием мягких тканей магнитно-резонансная томография (МРТ) становится методом выбора для мышечной визуализации. В настоящее время МР-исследование позволяет выполнить сканирование всего тела за относительно короткое время. В странах Европейского союза (Франция, Германия) у больных с недостаточностью дыхательных мышц применяются адаптированные для МР-исследования приборы для ИВЛ. После первичной укладки за время движения аппарата от головы до голеней больного МР-исследование обычно включает 3–7 стадий. Для каждой стадии получают фронтальные T1-взвешенные турбо-спин-эхо- и STIR-последовательности. Затем полученные данные автоматически (без выравнивания оператором) сливаются в одно изображение. T1-взвешенная турбо-спин-эхо- и T2-взвешенная одномоментная последовательность с насыщением жировой ткани получают для всего тела с помощью такой же процедуры [21].

Максимальное окно фокусировки (FOV) 530 и 500 мм (при 1,5 и 3 Тл) является достаточным для сканирования любого больного, в том числе с избыточным весом.

В исследовании не используются контрастные вещества и фильтрации сердечных и дыхательных артефактов. У пациентов, способных задерживать дыхание, на этапе прохождения грудной клетки используется последовательность, включающая методику многократной задержки дыхания. Таким образом, среднее время исследования (от момента входа в помещение до выхода из него) составляет в среднем 45 минут.

По данным Института миологии (Париж), состояние большинства мышц легче оценить по поперечным изображениям. Полное исследование каждой мышцы легко выявляет малейшие изменения, которым может подвергаться только часть мышцы, и имеет преимущества в сравнении с выборочной МРТ. Однако некоторые мышцы,

такие как височная, межреберные, грудно-ключично-сосцевидная, трапециевидная, лучше оцениваются на фронтальных срезах. Полная оценка фронтальных срезов дает дополнительную оценку жировой инфильтрации и позволяет уточнить общий показатель состояния мышц. Сотрудниками института было установлено, что жировое замещение не всегда гомогенно на протяжении от проксимальных до дистальных отделов мышцы. Особенно показательны в этом отношении длинные мышцы типа широкой и седалищной.

Таким образом, МРТ является безопасным, быстрым и доступным методом, обеспечивающим полное картирование мышц у больных с НМЗ. Такая МРТ дает больше информации, чем выборочная, и, соответственно, может иметь большее значение для оценки тяжести вовлечения мышц и прогрессирования заболевания.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что благодаря бурному развитию нейровизуализации усовершенствование функциональных, нейрофизиологических методов исследования в руках грамотных специалистов дает массу возможностей для ранней диагностики заболеваний и последующего наблюдения за его прогрессированием, а также для оценки эффективности лечения.

К сожалению, в настоящее время существует огромная диспропорция между диагностическими, дифференциально-диагностическими возможностями неврологии и ее лечебным потенциалом.

На основе мировых, отечественных и собственных данных в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации модифицированы схемы лечения полимодального воздействия не только на костно-мышечную систему, но и на другие системы организма. Рассчитанные схемы перманентны с периодическим перерывом, обязательным повторением, сменой медикаментов и физиотерапевтических методов лечения.

1. Сбалансированное лечебное питание, которое включает продукты, обогащенные витамином Е (облепиха, персики, отрубной хлеб), витамином А (печень), витамином С (шиповник, смородина черная, яблоки, укроп, гранат), омега-3 (морепродукты, грецкие орехи, оливковое, льняное масла). Питание должно быть дробным и частым — не менее 4 раз в день.

2. Массаж при нейромышечных заболеваниях существенно отличается от стандартных методик его проведения. Сила воздействия минимальна, акцент на улучшение трофики кожных покровов и сохраненных мышц с применением актовегиновой мази, бальзама живокост, щадящее растягивание укороченных сухожилий с применением хондроксида, траумель С, поглаживание суставов, паравертебрально точечный гармонизирующий массаж. Длительность сеанса до 10 мин. Курс № 10. При наличии симптоматики слабости дыхательной мускулатуры выполняется массаж грудной клетки для облегчения дыхательных движений.

Примерная схема массажа при ПМД Дюшенна: сеанс начинается и заканчивается с поглаживания спины, груд-

ной клетки и конечностей с применением трофических мазей, далее проводится гармонизирующий точечный массаж паравертебрально, после чего инструктор легкими движениями пальцев по ходу волокон мышц дистальных отделов конечностей «прорабатывает» пучки мышц, сухожилий, далее переходит на аккуратное растягивание укороченных сухожилий.

3. Важное место в комплексной немедикаментозной терапии занимает дозированная лечебная физкультура, направленная на поддержание и максимальное сохранение функциональной способности не вовлеченных в патологический процесс мышц в каждом конкретном случае с учетом формы нейромышечного заболевания. Индивидуальные занятия лечебной физкультурой проводятся в среднем и медленном темпе в исходном положении сидя и лежа. В комплексе терапии клинко-неврологических проявлений при НМЗ используется метод стренч-гимнастики. Это комплекс упражнений, в основе которых лежит миотатический рефлекс, способствующий тому, что в насильственно растянутой мышце происходит сокращение мышечных волокон и она активизируется. В результате в мышцах усиливаются обменные процессы, чем обеспечивается повышение тонуса мышцы. Данный вид гимнастики представляет собой упражнения с нагрузкой, при которых инструктор ЛФК оказывает дозированное сопротивление движениям больного. При этом интенсивность выполнения упражнения по амплитуде движения максимальна, по степени напряжения мышцы — близка к максимальной; длительность удержания напряжения — 10–15 с, длительность интервалов отдыха — 5–10 с; количество повторений — 4–7 раз. Подобный комплекс упражнений, направленный на не вовлеченные в патологический процесс мышцы, способствует уменьшению выраженности мышечного асинергизма. Курс стренч-гимнастики составляет 12–14 дней, во время проведения занятий родители и ребенок обучаются индивидуальным занятиям с целью их проведения на дому. После выписки из стационара занятия проводятся курсами по 10 дней с 10-дневным перерывом.

4. Одним из ведущих механизмов, приводящих к глубокой инвалидизации больных с НМЗ, является слабость дыхательной мускулатуры, обуславливающая нарушение экскурсии грудной клетки, — дыхание становится поверхностным. Сопутствующая кардиальная патология (миокардиодистрофии, функциональная кардиопатия, диспластическая кардиопатия) приводит к нарушениям в малом круге кровообращения, что проявляется ухудшением микроциркуляции легких и, в свою очередь, обуславливает явную или скрытую хроническую дыхательную недостаточность. В 2009–2011 гг. у 32 детей с нейромышечной патологией, находящихся на лечении в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации, исследовали дыхательную функцию легких. У 18 детей выявлено нарушение биомеханики дыхания по рестриктивному типу с нарушением структуры общей емкости легких. У 24 детей отмечалось снижение показателей

жизненной емкости легких: легкое — у 16, умеренное — у 4, значительное — у 3, весьма значительные — у 1. Повышение показателей остаточного объема легких выявлено у 28 больных: незначительное — у 12, умеренное — у 11, значительное — у 4, резкое — у 1.

В комплекс лечения пневмопатий у детей с НМЗ включена синглетно-кислородная терапия (Valkion-терапия). Физико-химическая концепция Valkion-терапии базируется на фотохимической сенсбилизации воздуха и воды с образованием вторичных долгоживущих физиологически-активных форм кислорода и оксида азота — Valkion-факторов, что способствует активации клеточного метаболизма, снижению гипоксии тканей, восстановлению слизистой бронхов, нормализации функции внешнего дыхания, улучшению дренажной функции бронхов.

Используется следующая схема: 1-й день — 100 мл воды, 5 мин ингаляции, 2–3-й день — 150 мл воды, 9 мин ингаляции, 4-й и последующие дни — 200 мл воды, 14 мин ингаляции. За 30 минут до процедуры перорально дети принимали поливитамины, содержащие витамины А, Е и С. Курс № 10–15, 3–4 курса в год.

Дети и родители обучаются специально разработанной в центре дыхательной гимнастике, вокалотерапии, в основе которой лежит произношение звуков во время активного выдоха с акцентом на гласные звуки.

Дыхательная гимнастика — это упражнения для дыхательной мускулатуры и других органов, участвующих в дыхании. Дыхательные мышцы, как и всякие другие, можно развивать, регулярно загружая их посильной работой. На этом и основаны дыхательные упражнения, которые, как правило, затрудняют вдох или выдох, что увеличивает нагрузку на дыхательные мышцы. Следует, однако, помнить, что дыхательная гимнастика не может изменить функцию дыхания, но улучшает ее исполнение — укрепляет мышечный аппарат, уменьшает число вспомогательных, «лишних», мышц, участвующих в дыхательных движениях, оптимизирует координацию мышц при вдохе и выдохе, при этом более полно вентилируются легкие. Снижаются энергозатраты на процесс дыхания. Дыхательные упражнения вносят регулярные «помехи» в работу механорецепторов. Они навязывают дыхательному центру определенный ритм работы и таким образом влияют на газообмен в легких и перенос газов кровью. В результате заинтересованные мозговые структуры переходят на более экономичный ритм, уменьшается число нервных клеток, участвующих в регуляции дыхания, и улучшается сама регуляция. То есть структуры мозга, ответственные за управление дыханием, невольно переходят на новый режим. Кроме того, изменяются импульсы, идущие от хеморецепторов мышц и легких, они становятся более ритмическими. Такая размеренная импульсация действует благоприятно на всю нервную систему, а это благотворно влияет на весь организм. Эффективное и достаточное внешнее дыхание является особенно важным у пациентов с нервно-мышечной патологией, у которых преимущественно отмечается поражение дыхательной мускулатуры

и сердечной мышцы, приводящее к явной или скрытой дыхательной и сердечной недостаточности, гипоксии.

В домашних условиях рекомендуется надувание резиновых шаров.

Стоит отметить, что применение бронхолитиков-адренормиметиков (сальбутамол, вентолин и др.) у больных с крайне ограниченной двигательной функцией приводит к расслаблению гладкой мускулатуры, резко повышается уровень креатинкиназы, миоглобина, что может вызвать острую почечную недостаточность, а гипокалиемия — нарушение работы сердца. Поэтому данные препараты следует применять с осторожностью.

5. Сопутствующая патология со стороны опорно-двигательного аппарата — деформация туловища, позвоночника (нейромышечный сколиоз) — увеличивает тяжесть дыхательных расстройств, в связи с чем в центре применяется механизированная кровать без подогрева, имитирующая легкую мануальную терапию.

Для укрепления мышечного корсета спины паравертебрально применяется вакоотрон — импульсная электротерапия током низкой частоты с использованием вакуумного электрода, значительно снижающего время воздействия и усиливающего эффект процедуры. Вакуумное наложение электродов позволяет существенно ускорить сам процесс наложения электродов. Включение импульсного режима разрядки усиливает кровообращение, и, как результат, увеличивается эффективность процедур электротерапии. К вакоотрону может быть подключено 4 вакуумных электрода диаметром 60 или 90 мм. Степень разрядки регулируется бесступенчато от минимума до 0,6 бар. Установленное значение поддерживается автоматически. Время воздействия 5–10 мин. Курс № 10.

6. Для профилактики миогенных контрактур применяются специальные шины, валики, фиксация конечностей в физиологическом положении на ночь с использованием эмалистых туторов, с целью адаптации передвижения с оптимальной коррекцией деформаций используются стельки, ортопедическая обувь, надколенники, 1–2-часовое ношение реклинаторов, корсетов в моменты наибольшей нагрузки на позвоночный столб (сидение, ходьба и др.). В стадии декомпенсации корсеты носят практически постоянно, поскольку клинически имеют место выраженная атония и гипотрофия мышечного корсета, влекущие за собой резкую деформацию позвоночного столба, приводящую к вторичной висцеропатии, ухудшению работы сердца, легких, что обуславливает еще большую декомпенсацию патологического процесса.

При доброкачественных формах нейромышечных заболеваний (ПМД Бетлема, Эмери — Дрейфуса, Роттауфа — Мортье — Бейера) в стадии компенсации возможно проведение оперативного вмешательства, направленного на предупреждение и устранение контрактур, сухожильных ретракций, на коррекцию деформаций.

С целью укрепления мышечного корсета спины используют фармакопунктуру паравертебрально с применением микродоз (0,1 мл на точку). При спинальных,

невральных амиотрофиях используют нейромидин 0,5%. При миодистрофии Дюшенна, сочетающейся с когнитивными нарушениями, применяется фармакопунктура с кортексином (церебролизин). Курс — 10 инъекций.

7. Наличие остеопороза, выявленного у большинства больных с миопатиями и амиотрофиями, обуславливает назначение кальцийсодержащих препаратов (кальций D₃, кальцецин) длительностью до 6 мес., затем 1 мес. перерыв, в этот промежуток — диета, обогащенная солями кальция (нежирный творог, сыворотка, измельченная яичная скорлупа, твердые сорта сыра), под обязательным контролем ионизированного кальция крови, денситометрии (рис. 6).

8. В связи с частыми ОРВИ необходимо назначение препаратов, влияющих непосредственно на иммункомпентные клетки и центральные механизмы регуляции иммунитета, через которые оказывается вторичное иммуностимулирующее влияние на организм. К таким препаратам относятся: бронхо-мунал П, рибомунил, иммунал, ИПС. Бронхо-мунал П (до 12 лет — по 3,5 мг/сут, с 12 лет — по 7,0 мг/сут) принимают в течение 10 дней, 20 дней перерыв. Курс № 3.

9. У детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями и амиотрофиями вследствие недостатка кислорода окисление пирувата прекращается, что приводит к накоплению молочной кислоты и ацидозу (анаэробный гликолиз). В дальнейшем развивается патологический ме-

таболический каскад реакций в миоцитах, в конечном итоге приводящий к параличу энергетических процессов, сопряженному с прогрессирующей деструкцией мышечных волокон с последующим замещением соединительной ткани. В связи с этим необходима медикаментозная коррекция, направленная на обеспечение сохранной мышечной ткани, функциональная активность которой сопряжена с энергетическим пулом ацетил-КоА в митохондриях. Препараты метаболического действия назначаются в сочетании или отдельно, курсами до 3 месяцев 2 раза в год:

— карниэль (входящий в его состав карнитин является кофактором метаболических процессов в митохондриях, участвует в биохимических процессах образования и деградации жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, принимает участие в процессах катаболизма органических кислот, ксенобиотиков, синтезе ацетилхолина, окислении пировиноградной кислоты). Назначается препарат перорально за 30 минут до еды (дополнительно разбавлялся соком) в дозе 0,5 мл/кг/сут (100 мг/кг/сут) в течение 3 месяцев, далее перерыв 2 мес., курс повторялся;

— стимул (входящий в состав цитруллина малат выступает в роли метаболического посредника, помогающего обойти аммиачный блок окислительного пути, ограничить накопление молочной кислоты посредством переориентации ее в сторону глюконеогенеза и ускорить выведение аммиака). Стимул применяется в виде питьевого раствора

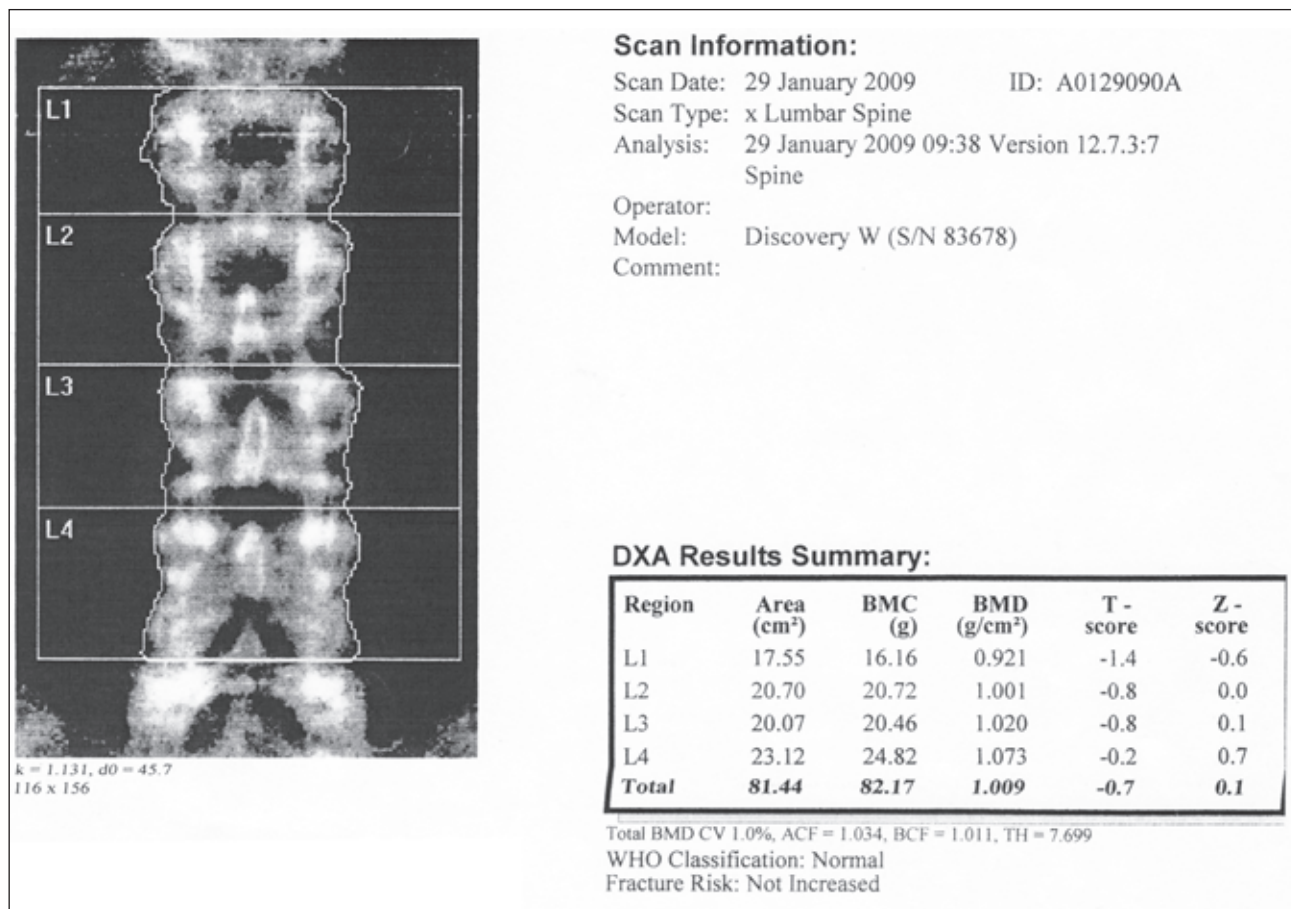


Рисунок 6. Ребенок Г., 14 лет. Диагноз: ПМД, форма Роттауфа — Мортье — Бейера

в следующих дозировках: в возрасте 2–5 лет — по 100 мг (1/2 пакетика) 2 р/сут, 5–12 лет — по 200 мг (1 пакетик) 2 р/сут, старше 12 лет — по 200 мг (1 пакетик) 3 р/сут, 30 дней курсами (каждые 3 месяца).

10. Проблема поражения сердечно-сосудистой системы при ПМД актуальна, поскольку летальный исход большинства из них обусловлен вовлечением сердечной мышцы в патологический процесс. Именно состояние миокарда во многом определяет характер течения заболевания и его исход. Тяжесть поражения сердечной мышцы прямо пропорциональна выраженности неврологической симптоматики. По результатам ЭКГ- и холтер-ЭКГ-исследований у детей с ПМД, находящихся в реестре базы данных Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации, выявлялись: синусовая тахикардия (12 %), синусовая аритмия (29 %), укорочение интервала PQ (35 %), миграция источника ритма (17 %), суправентрикулярная экстрасистолия (14 %), нарушения внутрижелудочковой проводимости (32 %), нарушения процесса реполяризации желудочков (43,5 %).

По данным ЭхоКГ на стадии начальных проявлений заболевания патологические изменения отмечались преимущественно в виде диастолической дисфункции миокарда по рестриктивному типу (снижение скорости потока крови на митральном клапане с уменьшением амплитуды предсердной волны, уменьшение диастолического диаметра и объема левого желудочка, умеренное снижение фракции выброса левого желудочка). На стадии субкомпенсации миопатического процесса отмечается систолическая дисфункция миокарда (умеренное увеличение систолического диаметра и объема левого желудочка, умеренное уменьшение фракции выброса). На стадии декомпенсации выявляется дилатация, гипокинезия левого желудочка (выраженное увеличение систолического диаметра и объема левого желудочка, значительное снижение фракции выброса).

При дилатационных кардиомиопатиях показано курсовое внутривенное введение неотона (фосфокреатинин): в возрасте 5–7 лет — 1,0 г; 7–12 лет — 2,0 г, старше 12 лет — 4,0 г, в/в капельно медленно через день на изотоническом растворе № 5 с последующим переходом на курсовой прием одного из кардиотрофических препаратов (милдронат, предуктал М, калия оротат, рибоксин).

11. Клинико-нейрофизиологические параметры, выявленные при клинико-электронейромиографическом мониторинге, являются основой этапного лечения при наследственных мотосенсорных полиневропатиях. При идентификации ЭНМГ-маркеров миелинопатии при НМСП на стадии начальных проявлений перорально назначаются нейротропные витамины (код АТС А11D), например мильгамма. Селективный выбор мильгаммы обусловлен наличием в составе лекарственного средства бенфотиамин. По данным К.Н. Schreeb et al. (1997), клинически доказано, что бенфотиамин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта в 5 раз быстрее, чем водорастворимая форма тиамин, за счет обхода белков-ме-

диаторов (ТНTR1, ТНTR2), участвующих в трансмиссии тиамин. По данным М. Brownlee et al. (2008), бенфотиамин является коферментом ряда ферментов, участвует в ключевых процессах клеточной биоэнергетики, ассоциированной с углеводным и белковым обменом, улучшает трофические функции нервного волокна и миеллина. Препарат назначается детям в возрасте 5–7 лет по 1 др. 1 р/д, 3 мес.; 8–10 лет — 1 др. 2 р/д, 3 мес., старше 10 лет — по 1 др. 3 р/д, 3 мес., 2 курса в год.

При выявлении нейрофизиологических предикторов прогрессирования демиелинизирующего процесса по данным ЭНМГ-мониторинга назначаются нейротрофические лекарственные средства, влияющие на основные звенья патогенеза демиелинизации (код АТС N007XX10), например нуклео ЦМФ форте. Нуклео ЦМФ форте обеспечивает поддержание в организме необходимого количества фосфатных групп, способствующих объединению моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатидных кислот, которые составляют основу сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Сфингомиелин и глицерофосфолипиды являются основными компонентами миелиновой оболочки. Нуклео ЦМФ форте назначается по 2 мл в/м через день, № 6 с дальнейшим переходом на прием препарата внутрь: в возрасте 3–5 лет — 1 капсула 1 раз в день, 5–8 лет — 1 капсула 2 р/д, старше 8 лет — 1 капсула 3 р/д — 1 месяц.

Одним из ключевых звеньев патогенеза демиелинизирующего процесса при НМСП, по данным N. Souayah et al. (2007), J.M. Vallat et al. (2010), является нарушение экспрессии белков миелиновой оболочки, в связи с чем внутримышечно назначаются биологические нейропептиды, например кортексин (код АТС N007XX) — препарат, разрешенный к применению в педиатрической практике с первых дней жизни (Приказ МЗ Украины № 39). Кортексин — комплекс водорастворимых полипептидных фракций, которые непосредственно участвуют в ключевых реакциях белкового метаболизма в нервных волокнах, усиливая репаративные процессы. Детям в возрасте 5–10 лет препарат назначают в дозе 10 мг в/м, № 20. С целью потенцирования фармакологического эффекта эндоназально назначается семакс 0,1%. Он является синтетическим полипептидом (аналог фрагмента АКГГ 4-10, содержащего 7 аминокислот в L-форме), выступает промежуточным субстратом адаптивных изменений клеточного метаболизма, увеличивает образование цикло-АМР и повышает уровень моноаминов, усиливает ацетилхолинэстеразную активность. Семакс 0,1% назначается эндоназально после 5 лет по 3–4 капли в каждый носовой ход в первой половине дня 2 раза в день на протяжении 1 месяца.

При идентификации ЭНМГ-маркеров аксонопатии по данным базисной ЭНМГ на стадии начальных проявлений назначаются холинергические препараты: ингибиторы ацетилхолинэстеразы — нейромидин. Выбор этого лекарственного средства обусловлен биологически выгодной комбинацией двух молекулярных эффектов — блокады калиевой проницаемости и обратимым ингибированием

холинэстеразы, что влияет на все звенья в цепи процессов синапса аксона, обеспечивает проведение возбуждения по периферическим нервам.

При выявлении нейрофизиологических предикторов прогрессирования аксонопатической полиневропатии по данным ЭНМГ-мониторинга с целью улучшения аксоплазматического транспорта и коррекции функционирования ионообменных насосов назначается цераксон (в возрасте 5–8 лет — по 2 мл (250 мг) в/м 1 раз в день, старше 8 лет — по 4 мл (500 мг) в/м 1 раз в день, № 10 с последующим переходом на пероральный прием в виде суспензии: в возрасте 3–5 лет — по 1 мл 3 р/д, 5–8 лет — по 2 мл 3 р/д. Курс — 12 недель).

12. С каждым годом появляются новые данные о лечении нейромышечных заболеваний. В 2003 году появились данные о влиянии вальпроевой кислоты на РНК мутантного белка у детей с аутосомно-рецессивной формой спинальной мышечной атрофии. Как известно, вследствие мутации происходит исключение 7-го экзона псевдогена SMN2 из продукта транскрипции, что приводит к продукции неполноценного рибосомального белка. По данным мировой литературы, вальпроевая кислота воздействует именно на ядерные белки и рибонуклеопротеиды 7-го экзона, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации нейротрофического белка, оказывающему положительное влияние на течение спинальной амиотрофии II типа у детей. Вальпроаты нами назначаются в дозе 30 мг/кг в сутки. Безусловно, определенные нововведения, по-видимому, закончатся меньшими дозами, учитывая мышечно-релаксирующий эффект антиконвульсантов. Поэтому внедрение применения вальпроатов в практическое здравоохранение возможно только после тщательного методического усовершенствования данных исследований.

Вместе с тем проблема интенсивного прогрессирования патологического процесса при нейромышечных заболеваниях, несмотря на поиски, сохраняется. Одной из таких находок является гипотеза «механизма контроля, регуляции синтеза и секреции интерлейкинов -1, -6, -4, -10, а также определенной взаимосвязи с тепловым обменом организма, т.е. с температурой тела ребенка».

Наше мнение подкреплено тем, что генетическая структура рибосомального гена идентифицируется как один из локусов гена SMA, наиболее часто подверженного «повреждению» при амиотрофии. Для запуска образования рибосомального белка/цитокина требуется определенный стимул (в частности, повышение температуры тела). Для данных целей мы применили пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов. Область применения препарата пирогенал: стимулирование восстановительных процессов после травм спинного мозга; посттравматические невропатии; рассасывание патологических рубцов, спаек после ожогов; комплексное лечение больных инфекционными заболеваниями с затяжным, рецидивирующим течением; бронхиальная астма, псориаз, нейродермит. Пирогенал

применялся у 4 детей (3 девочки, 1 мальчик) в возрасте от 5 до 8 лет.

Дозы подбирались индивидуально. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в сутки через день. Начальная доза составляла 5–15 МПД, выбирали дозу, вызывающую рост температуры тела до 37,5–38 °С, и вводили препарат до прекращения повышения температуры тела, после чего дозу постепенно увеличивали на 10–25 МПД, но не более 250–500 МПД. Курс лечения — 15 инъекций. Перерыв между курсами — 2–3 мес. Положительная динамика выражалась в виде увеличения переносимости физических нагрузок, нарастания силы. Положительный потенциал поддерживался в среднем 2–3 мес. на фоне перорального приема метаболической терапии: кудесан, элькар, стимул. Катамнез наблюдения — 1 год. Ухудшения состояния по основному заболеванию ни у одного ребенка не отмечено.

13. Продолжая тему аутоиммунного процесса с позиции возможной коррекции не только стимулирования защитных свойств организма, но и с точки зрения противовоспалительных механизмов и повышения уровня IgG.

Деструкция мышечных волокон — перманентный процесс, запускаемый определенными генами, характерный для определенной клинической картины НМЗ. Используемый в лечении миодистрофии Дюшенна (DMD) катаболический стероид преднизон (преднизолон) в настоящее время считается многообещающей моделью кортикотерапии, направленной на торможение мышечной дегенерации. Как известно, катаболические стероиды участвуют в ключевых реакциях гликолиза, мобилизуя энергию в ответ на стресс. В то же время точный механизм того, каким образом преднизон оказывает положительный эффект у пациентов с DMD, все еще неизвестен. Более вероятно механизм действия преднизолона связан с противовоспалительным или иммуносупрессорным эффектом. М.Н. Brooke (1990) в исследованиях подчеркивал, что при приеме преднизона цитотоксичные Т-клетки, мигрируя для изолирования поврежденных клеток, замедляются, минимизируя воспалительный ответ и нисходящий фиброз. Следует подчеркнуть, что в мышечных дистрофиях, особенно при дистрофинопатиях (DMD и DMВ), воспалительная агрессия имеет важное значение в патофизиологии дегенерации. Некоторые исследователи предполагают, что преднизон может также стимулировать производство мышечных белков. В независимых многоуровневых контролируемых исследованиях отмечаются положительные эффекты преднизона. Ученые указывают, что у 30 % пациентов способность к хождению может быть продлена на 2 или более года. Кроме того, у пациентов отмечается значительное улучшение спирометрических показателей и сократительной и насосной функции левого желудочка сердца. Наблюдается увеличение силы и мышечной массы (хотя уровни КФК могут оставаться неизменными). Вместе с тем прекращение приема преднизона приводит к быстрому регрессу полученного положительного эффекта, независимо от длительности применения препарата. Считается, что прием стероидной терапии на ранних стадиях

заболевания (менее 3 лет) позволяет замедлить развитие инвалидизации. Однако в настоящее время нет общего мнения по этому вопросу.

С другой стороны, нельзя забывать о побочных эффектах применения преднизона, среди которых необходимо отметить такие [20]:

- задержка жидкости;
- артериальная гипертензия (повышенное давление) — этот эффект наблюдается редко;
- катаракта;
- диабет — уровень глюкозы повышается вследствие глюкокортикоидного эффекта;
- остеопороз развивается вследствие уменьшения всасывания кальция в кишечнике; увеличения диуреза; подавления функций остеобластов — клеток, способствующих синтезу костной массы; стимулирования функций другого типа костных клеток — остеокластов, стимулирующих костную резорбцию;
- нанизм — может быть полезным побочным эффектом при DMD. Известно, что карлики с DMD имеют более мягкую форму болезни;
- усиление аппетита — чтобы избежать ожирения, необходимо установить и соблюдать строгую диету;
- поведенческие отклонения — редко;
- иммуносупрессорные эффекты — могут быть минимизированы грамотной схемой вакцинации;
- подавление половых гормонов — задерживается фаза полового созревания, особенно при длительном применении;
- подавление функций надпочечников.

В настоящее время, по данным мировой литературы, нет согласованности и единого мнения в отношении режима дозирования и схемы приема преднизона.

Наиболее эффективный режим — 0,75 мг/кг в сутки ежедневно.

Исследовались также дозы 0,3 мг/кг в день, однако достаточной эффективности выявлено не было.

Ряд исследователей придерживаются схемы: 10 дней — прием, 20 дней — перерыв, доза — 0,75 мг/кг в сутки. Вместе с тем при такой схеме на фоне положительного эффекта в первые 6 месяцев приема через 12–18 месяцев отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде нарастания мышечной слабости, утомляемости, ухудшения ЭхоКГ-показателей.

Многие врачи считают наиболее оптимальной схему: 10 дней — прием, 10 дней — перерыв, доза — 0,75 мг/кг/сут, ввиду минимального риска развития побочных эффектов. Катамнез наблюдения составил 3–4 года. В связи с доказанной эффективностью данную терапевтическую схему рекомендуют использовать также и для детей младше 3 лет.

Дефлазакорт — другой катаболический стероид, рекомендуемый для терапии мышечной дистрофии, особенно DMD. Дефлазакорт — производное преднизона со сравнимыми с ним противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами. Терапевтическая эквивалент-

ность — около 1,2 мг дефлазакорта на 1 мг преднизона. Как показали исследования, наилучшая рекомендованная доза — 0,9 мг/кг в день.

Побочные эффекты при приеме дефлазакорта менее представлены, но все же процент развития катаракты выше, чем при приеме преднизона. Подавление роста является другим важным побочным эффектом дефлазакорта, как и преднизона, однако этот побочный эффект считается положительным у пациентов с ДМ. Некоторые группы ученых отстаивают прием дефлазакорта по ежедневной схеме вместо нерегулярной схемы приема преднизона, поскольку считают дефлазакорт более эффективным катаболическим стероидом.

В то же время, несмотря на доказанную эффективность данной стероидной терапии, одной из актуальнейших проблем является правильность выделения групп пациентов в отношении вероятности положительного ответа на лечение.

На определенном этапе заболеваний возникает аутоиммунный процесс, больше связанный с тонкими механизмами иммунопатологии, в частности интерлейкины-1, -6, ФНО- α обладают провоспалительным эффектом, т.е. способствуют активации аутоиммунного процесса, в то же время интерлейкины-4 и -10 обладают противовоспалительным действием. Именно наличие повышенного уровня провоспалительных интерлейкинов диктовало необходимость провести коррекцию у наших больных.

Наличие высокой концентрации IgG в препарате биовен моно увеличивает количество «собственных» IgG и депрессирует вторично развивающуюся аутоиммунную реакцию. Таким образом, внутривенный иммуноглобулин активизирует противовоспалительные цитокины и косвенно активизирует трофические функции, о чем судили по изменению уровня ФНО- α . Основные заболевания нервной системы, при которых эффект применения иммуноглобулина доказан: атаксия-телеангиэктазия (Луи Бар); синдром Гийена — Барре; хронические демиелинизирующие воспалительные полиневропатии. Заболевания нервной системы, при которых применение иммуноглобулина эффективно: энтеровирусный менингоэнцефалит; тяжелая миастения; мультифокальные невропатии; антифосфолипидный синдром (ПНМК, инсульты, васкулопатии); рассеянный склероз; рефрактерные формы эпилепсии у детей. Заболевания нервной системы, при которых применение иммуноглобулина замедляет прогрессирование заболевания: дерматомиозит; миодистрофия Дюшенна; диабетическая полиневропатия.

Основными механизмами иммуномодулирующего действия иммуноглобулина для внутривенного введения являются: нейтрализация патогенных аутоантител антиидиопатическими антителами, подавление провоспалительных цитокинов, ингибирование комплемента и предотвращение образования мембранолитического комплекса, уменьшение числа естественных клеток-киллеров и подавление экспрессии антигена-1 на поверхности Т-лимфоцитов.

По данным иммунограммы у детей с миодистрофией отмечается: снижение абсолютного и относительного количества Т3-лимфоцитов — 72 %; снижение показателей Т8-супрессоров — 59 %; повышение относительного количества Т4-хелперов — 63 %; снижение показателей IgG — 94 %; снижение показателей CD20 — 37 %; снижение показателей CD95 (фактор апоптоза).

Биовен моно применяется нами в дозе 5–7 мл/кг на инфузию. Количество инфузий — от 3 до 5. Курс внутривенного введения иммуноглобулина — 4 раза в год (каждые 3 мес.). Одновременно перорально дети принимают преднизолон — 0,5–1 мг/кг/сут.

Результаты внутривенного введения биовена моно на фоне перорального приема преднизолона: из 10 обследованных детей с генетически подтвержденной мышечной дистрофией Дюшенна положительная динамика отмечена у 4 детей (40 %). При анализе биохимической картины крови отмечено снижение показателей КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ, отражающее стабилизацию клеточных мембран миоцитов. По данным иммунограммы отмечена нормализация абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, повышение показателей Т-супрессоров, тенденция к снижению и нормализации относительного количества Т-хелперов, показатели CD95 увеличились — по нашим данным, этот показатель может служить определенным индикатором для лечения иммуноглобулином детей с миодистрофиями. Катамнез — 2 года. Ухудшения состояния по основному заболеванию ни у одного ребенка не отмечено. Достигнутый положительный потенциал поддерживается приемом карниэля, кудесана, нейромидина.

Возможности коррекции заболеваний, вызванных мутацией гена с помощью методов генной терапии, исследуются уже около двух десятков лет. Однако ученые столкнулись с рядом неразрешимых в настоящий момент проблем. В случае лечения больных миодистрофией оказалось, что ген белка дистрофина имеет слишком большие размеры, чтобы поместить его в обычный вирус и внести в клетки пациента.

Сяо Сяо (Xiao Xiao), аспирант Фармацевтической школы Ишелмана (Eshelman School of Pharmacy) при Университете Северной Каролины, в 2005 году создал функциональный вариант гена маленького размера, так называемый мини-ген, который можно будет ввести в клетки с помощью вирусного вектора. В качестве последнего Сяо Сяо выбрал аденовирус.

Первое клиническое исследование нового метода было начато в 2006 г. В нем участвовали 6 мальчиков, больных миодистрофией, которым с помощью вирусного вектора был введен мини-ген белка дистрофина. Целью первой фазы клинического исследования была оценка эффективности и безопасности метода. Каждому пациенту в мышцу одного плеча (бицепс) был введен генный препарат, а в мышцу другого — плацебо.

Ученые обнаружили, что интенсивность иммунного ответа на введенные гены у разных пациентов была различной. Возможно, это связано с тем, что у каждого пациента

было свое количество «ревертантных» молекул белка дистрофина, т.е. молекул, которые избежали мутации. Это явление требует проведения дополнительных исследований, однако уже сейчас можно предположить, что некоторым пациентам, по всей видимости, также потребуется иммуносупрессорная терапия, чтобы исключить уничтожение дистрофина иммунокомпетентными клетками [24].

Один из уроков, полученных во время проведения этого исследования, свидетельствует, что во время проведения терапии необходимо внимательно следить за профилем иммунной системы пациента [25]. Это поможет увеличить шансы на успех не только генной терапии, но и других методов лечения, направленных на восстановление активности белка дистрофина, а также при разработке терапии различных генетических заболеваний.

Кроме того, эти генетические подходы лечения не применимы к мышечным расстройствам, которые не имеют определенного генетического дефекта. Альтернативная стратегия, торможение миостатина, показала существенные перспективы в доклинических исследованиях, в которых было отмечено значительное повышение мышечной массы и увеличение силы мышц [30].

Миостатин является членом надсемейства сигнальных пептидов трансформирующих факторов роста- β (TGF- β), что выражается, в частности, в развивающихся и взрослых скелетных мышцах. В миогенных клетках миостатин снижает регуляцию Mio-D, раннего маркера дифференциации мышц, и уменьшает экспрессию Pax-3 и Myf-5, которые кодируют транскрипционные регуляторы миогенной пролиферации клеток. Миостатин действует через рецепторы активина типа IIВ (ActRIIВ) в скелетных мышцах, вызывая каскад внутриклеточных реакций. После активации корцепторов, с последующим последовательным фосфорилированием TGF- β в конкретных Smads, белковый комплекс транслоцируется в ядро, где он контролирует экспрессию конкретных миогенных регуляторных генов. Ингибирование этого пути приводит к гипертрофии мышц и увеличению силы.

Действительно, введение нейтрализующих моноклональных антител к миостатину привело к увеличению массы скелетных мышц у мышей без излишних побочных эффектов. Этот метод был признан безопасным в последующих клинических испытаниях, однако такие результаты не обязательно применимы к человеку и катамнез наблюдения недостаточен.

В то же время недавно внимание научной общественности было обращено на два инновационных генетических метода, один из которых основан на использовании искусственно сконструированного белка, содержащего так называемый домен «цинковые пальцы» (zinc-finger protein, ZPF), а другой — на применении ферментов-нуклеаз TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease). Журнал Science (2013) отметил разработку этих генетических методов в списке десяти главных научных прорывов 2012 г., дав им название «крылатые ракеты», поскольку их использование позволяет специалистам точно определить

специфическую область генома и сделать специфичный разрез двойной спирали ДНК.

Джордж Черч сравнил эффективность применения нового метода, включающего использование фермента Cas9, и эффективность метода с применением TALEN для внедрения гена в клетку млекопитающего. Результаты исследования, опубликованные в журнале Science Express (2012), показали, что новый метод в пять раз эффективнее.

По словам ученого, получить комплекс Cas9-РНК легче, чем белки TALEN. Кроме того, эти комплексы имеют меньший размер, что облегчает их введение в клетки и позволяет одновременно запрограммировать проведение сотен разрезов молекулы ДНК. Комплекс менее токсичен для клеток млекопитающих по сравнению с химическими соединениями, используемыми при других методах. Предварительные результаты, полученные при применении нового метода, безусловно, выглядят многообещающе.

Таким образом, среди различных уже проверенных лекарств и диетических добавок — аминокислоты, блокаторы кальциевых каналов, гормоны роста, блокаторы гормона роста, ингибиторы протеаз, сосудорасширяющие средства, коэнзимы Q10, катаболические и анаболические стероиды, иммуносупрессанты, витамины, цитостатики и многие другие. Некоторые из этих веществ многообещающи, но необходимы исследования, прежде чем они будут использованы в стандартах этапного патогенетического лечения. Другие медикаментозные средства применяются без научного или теоретического обоснования, поскольку имеют минимальные побочные реакции, а положительные эффекты отмечены в исследованиях на животных. В настоящее время в нашей стране есть антиоксиданты, нейротрофические и метаболические средства, катаболические стероиды, иммуноглобулины, которые по данным плацебо-контролируемых исследований, длительного катамнеза наблюдения показали определенную эффективность у пациентов с некоторыми формами мышечных дистрофий.

Вместе с тем, если врач-клиницист считает, что потребность в совершенствовании методов диагностики и лечения отсутствует, если он даже не знает, для чего они необходимы, если нет инициативы по их внедрению, продвижение вперед, подключение к международным исследованиям и апробация новых лекарственных средств невозможны.

Поднимаемая проблема важна, поскольку способствует ранней и достоверной диагностике, а также стимулирует исследовательский поиск по созданию новых технологий лечения НМЗ.

Список литературы

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // *Международ. неврол. журн.* — 2006. — № 3. — С. 9-13.
2. Грознова О.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных с миопатией / О.С. Грознова, М.С. Тренева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2011. — № 5. — С. 38-41.
3. Евтушенко О.С. Опыт реабилитации детей с различными органическими заболеваниями нервной системы в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации / О.С. Евтушенко, Н.В. Яновская // *Межд. неврол. журн.* — 2010. — № 7(37). — С. 11-21.
4. Евтушенко С.К. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста / С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова, Е.П. Шестова, О.С. Евтушенко. — Донецк, 2008. — 240 с.
5. Евтушенко С.К. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин // *Український вісник психоневрології.* — 2009. — Т. 17, вип. 2(59). — С. 125-131.
6. Жданова Е.Б. Соматические нарушения при прогрессирующей дистрофии Дюшенна / Е.Б. Жданова, Д.А. Харламов, Е.Д. Белоусов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2011. — № 5. — С. 46-50.
7. Касаткина Л.Ф. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография / Л.Ф. Касаткина, О.В. Гильванова. — М., 2010. — 416 с.
8. Кушнир Г.М. Наследственные невропатии со склонностью к параличам от сдавления: клиника, дифференциальная диагностика / Г.М. Кушнир, Ю.В. Бобрик // *Неординарные синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых.* — Донецк, 2003.
9. Лівшиць Л.А. Сучасний стан і перспективи ДНК-діагностики найбільш поширених моногенних нейром'язових спадкових захворювань та спадкових форм розумової відсталості в Україні / Л.А. Лівшиць // *Мат. межд. конф. «Неординарные синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых».* — Донецк, 2003.
10. Мартинюк В.Ю. Дитяча неврологічна служба у 2007 році й перспективи її розвитку // *Межд. неврол. журн.* — 2008. — № 5(21). — С. 51-55.
11. Мартинюк В.Ю. Соціальна педіатрія в Україні: концепція, завдання, перспективи / В.Ю. Мартинюк // *Соц. пед. та реаб.* — 2011. — № 1. — С. 17-23.
12. Мищенко Т.С. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний периферической нервной системы / Т.С. Мищенко // *Здоров'я України.* — 2008. — № 7(1). — С. 40-41.
13. Модифицированные стандарты диагностики нервно-мышечных заболеваний / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин // *Мат. межд. конф. «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей».* — М., 2011. — С. 54-55.
14. Патогенетическая терапия нервно-мышечных заболеваний, направленная на замедление их прогрессирования / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин // *Мат. межд. конф. «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей».* — М., 2011. — С. 59-60.
15. Танцура Л.Н. Редкие заболевания: есть ли проблема и существует ли решение? / Л.Н. Танцура // *Сб. материалов Междун. научно-практ. конф. «Сучасні стандарти діагностики деяких нервовом'язових хвороб. Лікування та медичне забезпечення».* — Харків, 2009. — С. 52-58.
16. Шаймурзин М.Р. Особливості електроміографічного патерну на стадії початкових та розгорнутих клінічних

проявів при спадкових мотосенсорних поліневропатіях у дітей / М.Р. Шаймурзін // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, № 1(70). — С. 27-34.

17. Шаймурзін М. Р. Ранняя клиничко-инструментальная диагностика миело- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными полиневропатиями и их патогенетическая терапия / М.Р. Шаймурзін // Український неврологічний журнал. — 2012. — № 1(22). — С. 46-53.

18. Шаймурзін М. Р. Новые модифицированные стандарты диагностики и терапии миело- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными невропатиями (научный обзор и личные наблюдения) / М.Р. Шаймурзін // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 1(47). — С. 11-22.

19. Шатилло А.В. Гистохимическая диагностика в клинике редких нервномышечных заболеваний / А.В. Шатилло // Межд. неврол. журн. — 2013. — № 1(55). — С. 21-24.

20. Эффективность терапии преднизолоном у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна — Беккера / О.С. Грознова, Н.И. Шаховская. В.Б. Артемьева и др. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 46-48.

21. ЯМР-визуализация всего тела при нейромышечных заболеваниях / Роберт Карлье // Сб. материалов Межд. научно-практ. конф. «Сучасні стандарти діагностики деяких нервовом'язових хвороб. Лікування та медичне забезпечення». — Харків, 2009. — С. 36-37.

22. Amato A.A. Overview of the muscular dystrophies / A.A. Amato, R.C. Griggs // *Handb. Clin. Neurol.* — 2011. — Vol. 101. — P. 1-9.

23. Bertini E. Congenital muscular dystrophies: a brief review / E. Bertini, A. D'Amico, F. Gualandi, S. Petrini // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2011. — Vol. 18(4). — P. 277-288.

24. Bloetzer C. Therapeutic trials for Duchenne muscular dystrophy: between hopes and disappointments / C. Bloetzer, J. Fluss, P.Y. Jeannot // *Rev. Med. Suisse.* — 2012. — Vol. 8(329). — P. 409-412.

25. Bushby K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management / K. Bushby, R. Finkel, D.J. Birnkrant et al. // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9(1). — P. 77-93.

26. Canavese F. Strategies of hip management in neuromuscular disorders: Duchenne Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and Arthrogryposis Multiplex Congenita / F. Canavese, M.D. Sussman // *Hip Int.* — 2009. — Vol. 19, Suppl. 6. — P. 46-52.

27. Cherry J.J. Therapeutic strategies for the treatment of spinal muscular atrophy / J.J. Cherry, E.J. Androphy // *Future Med. Chem.* — 2012. — Vol. 4(13). — P. 1733-1750.

28. Cohn R.D. Molecular basis of muscular dystrophies / R.D. Cohn, K.P. Campbell // *Muscle Nerve.* — 2010. — Vol. 23(10). — P. 1456-1471.

29. He J. Molecular analysis of SMN1, SMN2, NAIP, GTF2H2, and H4F5 genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy / J. He, Q.J. Zhang, Q.F. Lin, Y.F. Chen, X.Z. Lin et al. // *Gene.* — 2013. — Vol. 518(2). — P. 325-329.

30. Jones K.J. Recent advances in diagnosis of the childhood muscular dystrophies / K.J. Jones, K.N. North // *J. Paediatr. Child Health.* — 2007. — Vol. 33(3). — P. 195-201.

31. Sewry C.A. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis / C.A. Sewry // *Acta Neuropathol.* — 2010. — Vol. 120(3). — P. 343-358.

Получено 17.03.13 □

Євтушенко С.К., Шаймурзін М.Р., Євтушенко О.С.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького
Донецький обласний дитячий клінічний центр
нейрореабілітації

НЕЙРОМ'ЯЗОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ДІТЕЙ: ПРОБЛЕМИ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ Й СУЧАСНОЇ МЕДИЧНОЇ І СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ (науковий огляд і власні спостереження)

Резюме. У статті висвітлені актуальні питання нейрому'язових захворювань у дітей. Наведені сучасні світові дані епідеміологічних, молекулярно-генетичних, клініко-неврологічних, нейрофізіологічних, біохімічних, радіологічних методів досліджень, включаючи біопсію. За даними світової й вітчизняної літератури описані провідні наукові напрямки в галузі розробки патогенетичного лікування. Поглиблене вивчення питань, зазначених у статті, сприяє покращенню рівня об'єктивності й якості моніторингу і прогнозування патологічного процесу в дітей із нейрому'язовою патологією з перспективою підвищення ефективності вибору адекватної полімодальної терапевтичної стратегії, спрямованої на запобігання розвитку інвалідизації.

Ключові слова: нейрому'язові захворювання, епідеміологія, діагностичний патерн, сучасні аспекти медико-соціальної корекції.

Yevtushenko S.K., Shaymurzin M.R., Yevtushenko O.S.
Donetsk National Medical University named
after M. Gorky
Donetsk Regional Children's Clinical Centre
of Neurorehabilitation, Donetsk, Ukraine

NEUROMUSCULAR DISEASES IN CHILDREN: THE PROBLEM OF EARLY DIAGNOSIS AND CURRENT MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION (Literature Review and Our Own Observations)

Summary. The article deals with the urgent issues of neuromuscular diseases in children. The modern world data on epidemiological, molecular-genetic, clinical and neurological, neurophysiological, biochemical, radiological methods of investigation, including biopsy, are presented. According to the data of world and domestic literature, the major research directions in the development of pathogenic treatment are described. In-depth study of the issues, noted in the article, helps to improve the level of objectivity and quality of monitoring and predicting pathological process in children with neuromuscular disorders with a view to improve the efficiency of selecting an adequate multimodal therapeutic strategy aimed at the prevention of disability.

Key words: neuromuscular diseases, epidemiology, diagnostic pattern, modern aspects of medical and social correction.