

## Нервово-м'язові захворювання: нові можливості в Україні

Для нервово-м'язових захворювань у світі та в Україні вже існує не лише діагностика, а й ефективне лікування. Саме це стало темою обговорення на II Школі з нервово-м'язових захворювань та захворювань периферичної нервової системи, яка відбулася у Львові 25–26 травня 2018 р. Освітній захід відвідали неврологи та генетики з багатьох областей України, а серед доповідачів були відомі у світі та в Україні фахівці, зокрема професор **Андоні Уртізберea** з Інституту міології (Франція), доктор **Алекс Россор** з Національного неврологічного та нейрохірургічного госпіталю (Великобританія), професор **Гаяне Акоюн**, заступник директора Інституту спадкової патології НАМН України та ін.



Серед основних тем доповідей — розробка нових препаратів для лікування пацієнтів із міодистрофією Дюшенна та спінальною м'язовою атрофією. Також значну увагу було приділено хворобі Помпе, яка на сьогодні є єдиним нервово-м'язовим розладом, для якого в нашій країні доступна ефективна терапія.

Хвороба Помпе виникає внаслідок дефіциту активності ферменту кислото α-глюкозидази, що призводить до накопичення глікогену в лізосомах міоцитів і незворотного ураження м'язів. Хвороба Помпе також відома як дефіцит кислото α-1,4-глюкозидази, або глікогеноз II типу (Hirschhorn R., Reuser A.J.J., 2001).

Хвороба Помпе характеризується широким спектром клінічних фенотипів і може виникати у пацієнтів віком до 1 року (інфантильна форма хвороби Помпе) та старше 1 року, у дітей і дорослих (форма хвороби Помпе з пізнім початком — ХППП) (ACMG Work Group on Management of Pompe Disease et al., 2006).

Оскільки клінічна картина і вік появи симптомів проявляються по-різному, у пацієнтів із ХППП часто відзначають такі ознаки та симптоми:

- прогресуюча слабкість проксимальних м'язів, зокрема у нижніх кінцівках, що є найчастішим симптомом ХППП (Hirschhorn R., Reuser A.J.J., 2001; van der Beek N.A.M.E. et al., 2012);
- дихальна недостатність, спричинена слабкістю діафрагми, яка може проявлятися як нерегулярний ранковий головний біль, задишка у лежачому положенні або під час фізичних навантажень (Mellies U. et al., 2001; American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 2009; Mellies U., Lofaso F., 2009);
- незначне чи помірне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) (400–2000 Од./л), оскільки нормальний рівень КФК не дозволяє повністю виключити хворобу Помпе при диференційній діагностиці (ACMG Work Group on Management of Pompe Disease et al., 2006; American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 2009; Leslie N., Bailey L., 2017).

Пацієнтам із хворобою Помпе часто встановлюють діагноз із запізненням (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 2009). Затримка в діагностиці може призвести до суттєвого порушення структури м'язової тканини, погіршення фізичної функції та передчасної смерті (Hagemans M.L. et al., 2005; Güngör D. et al., 2013). Середній період затримки встановлення діагнозу в пацієнтів із ХППП може становити до 7 років (Winkel L.P. et al., 2005; Kishnani P.S. et al., 2013).

Серед хворих із тазово-плечовою міопатією невизначеної етіології, слабкістю проксимальних м'язів та/чи підвищенням рівня КФК можуть бути пацієнти із хворобою Помпе, яким можна допомогти, вчасно діагностувавши та розпочавши ферментозамісну терапію (ФЗТ) (табл. 1, 2) (Hobson-Webb L.D., Kishnani P.S., 2012).

**Таблиця 1.** Тазово-плечова міопатія невизначеної етіології/слабкість проксимальних м'язів

Клінічна картина/симптоми	Кількість пацієнтів, n	Частка пацієнтів із хворобою Помпе, %
Тазово-плечова міопатія невизначеної етіології чи недіагностована слабкість проксимальних м'язів (Bautista L.J., 2013)	144	10,2
Тазово-плечова м'язова дистрофія невизначеної етіології (Preisler N. et al., 2013)	38	8,0
Слабкість тазово-плечових або проксимальних м'язів із підозрою на хворобу Помпе (Goldstein J.L. et al., 2009)	132	15,0

**Таблиця 2.** Підвищення рівня КФК у крові

Клінічна картина/симптоми	Кількість пацієнтів, n	Частка пацієнтів із хворобою Помпе, %
Ідіопатичне підвищення рівня КФК або пацієнти зі щойно виявленим підвищенням рівня КФК (Bautista L.J., 2013)	207	2,4
Асимптоматичне підвищення рівня КФК невідомої етіології (Spada M. et al., 2013)	137	2,2
Підвищення рівня КФК та відсутність клінічних ознак слабкості м'язів (Fernandez C. et al., 2006)	104	3,8

Результати останніх досліджень, присвячених поширенню ХППП, дозволяють виокремити симптоми, які можуть свідчити про високий ризик розвитку цього захворювання (Fernandez C. et al., 2006; Goldstein J.L. et al., 2009; Bautista L.J., 2013; Preisler N. et al., 2013; Spada M. et al., 2013).

Без своєчасно встановленого діагнозу і лікування хвороба Помпе прогресує із тяжкими наслідками (Hagemans M.L. et al., 2005).

ФЗТ, яка полягає у внутрішньовенному введенні ферменту, недостатність якого призводить до хвороби Помпе, продемон-

струвала зниження ризику смертності на 59% порівняно з повною відсутністю ФЗТ (Güngör D. et al., 2013).

Дані досліджень також демонструють клінічно значущу тенденцію ефективності впливу ФЗТ на тривалість життя, моторну функцію та респіраторний статус у пацієнтів із ХППП (Strothotte S. et al., 2010; van der Ploeg A.T. et al., 2010; Güngör D. et al., 2013).

В Україні виключити хворобу Помпе можна за допомогою швидкого та достовірного аналізу за методом сухої плями крові. Цю діагностику безкоштовно пропонує ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Більше про діагностику та лікування нервово-м'язових захворювань можна дізнатися, зв'язавшись з Українською асоціацією нервово-м'язових захворювань та захворювань периферичної нервової системи:

- <http://nmdpns.org.ua/>
- E-mail: [neuromio.lviv@gmail.com](mailto:neuromio.lviv@gmail.com)
- Тел.: +380 98 020 9223

(Орест Семеряк, голова Асоціації, керівник Центру нервово-м'язових захворювань Львівської обласної клінічної лікарні).

## Список використаної літератури

**ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, Kishnani P.S., Steiner R.D. et al.** (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet. Med.*, 8(5): 267–288.

**American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine** (2009) Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*, 40(1): 149–160.

**Bautista L.J.** (2013) Detección de la enfermedad de Pompe en pacientes con distrofia de cinturas indefinidas o hiperCKemias asintomáticas. *Expert. Rev. Neur., Ed. Especial*, Oct.: 17–19.

**Fernandez C., de Paula A.M., Figarella-Branger D. et al.** (2006) Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology*, 66(10): 1585–1587.

**Goldstein J.L., Young S.P., Changela M. et al.** (2009) Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve*, 40(1): 32–36.

**Güngör D., Kruijshaar M.E., Plug I. et al.** (2013) Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 8: 49.

**Hagemans M.L., Winkel L.P., Hop W.C. et al.** (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*, 64(12): 2139–2141.

**Hagemans M.L., Winkel L.P., Hop W.C. et al.** (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*, 64(12): 2139–2141.

**Hirschhorn R., Reuser A.J.J.** (2001) Glycogen storage disease type II: acid  $\alpha$ -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: C.R. Scriver et al. (Eds.) *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: 3389–3419.

**Hobson-Webb L.D., Kishnani P.S.** (2012) How common is misdiagnosis in late-onset Pompe disease? *Muscle Nerve*, 45(2): 301–302.

**Kishnani P.S., Amartino H.M., Lindberg C. et al.; Pompe Registry Boards of Advisors** (2013) Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am. J. Med. Genet. A.*, 161A(10): 2431–2443.

**Leslie N., Bailey L.** (2017) Pompe Disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>).

**Mellies U., Lofaso F.** (2009) Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir. Med.*, 103(4): 477–484.

**Mellies U., Ragette R., Schwake C. et al.** (2001) Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*, 57(7): 1290–1295.

**Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al.** (2013) Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol. Genet. Metab.*, 110(3): 287–289.

**Spada M., Porta F., Vercelli L. et al.** (2013) Screening for later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol. Genet. Metab.*, 109(2): 171–173.

**Strothotte S., Strigil-Pill N., Grunert B. et al.** (2010) Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J. Neurol.*, 257(1): 91–97.

**van der Beek N.A.M.E., de Vries J.M., Hagemans M.L.C. et al.** (2012) Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 7: 88.

**van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al.** (2010) A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N. Engl. J. Med.*, 362(15): 1396–1406.

**Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al.** (2005) The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J. Neurol.*, 252(8): 875–884. □

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Избыток сна также вреден для здоровья, как и его недостаток

Что более вредно для здоровья: регулярно не высыпаться или не упускать ни одной возможности поспать подольше? В ходе нового исследования ученые Сеульского национального университета (Seoul National University), Южная Корея, определили, что не только недостаток, но и избыток сна могут значительно повышать риск развития метаболических нарушений. Кроме того, они отметили, что на выраженность негативного влияния чрезмерного количества сна влияет пол любителя отдыха. Результаты исследования опубликованы в журнале «BMC Public Health».

### Продолжительность сна и метаболический синдром

Для данной работы ученые под руководством доктора Клер Е. Ким (Claire E. Kim) проанализировали информацию, полученную в ходе крупного популяционного исследования Health Examinees (HEXA), целью которого было изучение взаимосвязи между генами и внешними факторами при формировании хронических патологий. В исследовании ученые включили данные 133 608 людей (возраст — 40–69 лет), которые ежедневно указывали продолжительность своего сна в ночное и дневное время. Медицинские документы участников содержали информацию об их анамнезе жизни, приеме лекарственных препаратов, наличии вредных привычек и генетической предрасположенности к развитию отдельных патологий.

Оказалось, что 13% женщин и 11% мужчин спали  $\leq 6$  ч/сут, а 1,7% женщин и 1,5% мужчин —  $\geq 10$  ч/сут. Проанализировав все доступные данные, ученые пришли к выводу, что продолжительность сна  $\leq 6$  и  $\geq 10$  ч/сут ассоциирована с риском развития метаболического синдрома. Исследователи диагностировали метаболический синдром при наличии у участников не менее трех из таких признаков: избыточное количество жировой ткани вокруг талии, высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови, низкий уровень липопроте-

идов высокой плотности в сыворотке крови, высокий уровень глюкозы крови натощак, повышенное артериальное давление. Признаки метаболического синдрома отмечали у 29% мужчин и 24,5% женщин, что позволило ученым говорить о гендерных различиях в уровнях риска.

### Гендерные различия при формировании риска

Авторы работы отметили, что у женщин, которые спали  $\leq 6$  ч/сут, риск избыточного накопления жировой ткани вокруг талии был выше, чем у их сверстниц, которые спали ежедневно 6–7 ч. У мужчин, которые мало спали, также наблюдалось накопление жировой ткани вокруг талии, но такой режим сна и отдыха у них повышал вероятность присоединения и других симптомов, свойственных метаболическому синдрому.

Что касается избытка сна (сон  $\geq 10$  ч/сут), то ученые определили, что у мужчин он был ассоциирован с повышением уровня триглицеридов, а у женщин с высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем липопротеидов высокой плотности, высоким уровнем глюкозы и накоплением жировой ткани вокруг талии.

Авторы работы резюмировали, что в данном исследовании впервые оценен дозозависимый эффект между продолжительностью сна и риском развития метаболического синдрома, а также его отдельных симптомов. В настоящее время остается неясным, как распорядок дня может влиять на развитие метаболических нарушений, однако исследователи напомнили, что во время сна синтезируются ключевые гормоны, которые регулируют аппетит и энергообмен. Возможно, нарушение их синтеза и приводит к наблюдаемым изменениям.

**Cohut M.** (2018) Metabolic risk tied to both too much and too little sleep. *Medical news today*, Jun. 13.

**Kim C.E., Shin S., Lee H.-W. et al.** (2018) Association between sleep duration and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, Jun. 13 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович