

Сидорова Ю.К.¹, Лебедев И.А.², Кулагина Н.К.¹, Колынин В.О.¹,
Перфильев С.В.¹, Вербх Т., Э.², Некрасов Д. А.³

DOI 10.25694/URMJ.2020.10.09

Метаболическая миопатия: клинический случай болезни Мак-Ардля

¹ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, ² Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, ³Региональный сосудистый центр, г. Тюмень

Sidorova Y. K., Lebedev I.A., Kulagina N.K., Kolynin V.O., Perfilev C.V., Nekrasov D.A.

Metabolic myopathies: a clinical case of McArdle disease

Резюме

В статье представлено описание редкого клинического наблюдения – случая болезни Мак-Ардля у мужчины 56 лет с генетическим и гистохимическим подтверждением диагноза. Диагноз впервые был установлен примерно через 50 лет от начала манифестации заболевания. Кратко приведены современные представления об этиологии и патогенезе гликогеноза V типа, основанных на новейших молекулярно-генетических и биохимических исследованиях. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики, тактики диагностического поиска и лечения данной патологии. Сделан акцент на важности знания врачей о данном заболевании и необходимости обследования целевых категорий пациентов для как можно более раннего выявления случаев и своевременного начала патогенетического лечения

Ключевые слова: гликогенозы, метаболическая миопатия, болезнь Мак-Ардля, миофосфорилаза

Для цитирования: Сидорова Ю.К., Лебедев И.А., Кулагина Н.К., Колынин В.О., Перфильев С.В., Вербх Т.Э., Некрасов Д.А., Метаболическая миопатия: клинический случай болезни Мак-Ардля, Уральский медицинский журнал, №10 (193) 2020, с. 17 - 23, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.07

Summary

The article describes a rare clinical observation - a case of McArdle disease in a 56-year-old man with genetic and histochemical confirmation of the diagnosis. The diagnosis was first established approximately 50 years after the onset of the first symptoms. The current understanding of the etiology and pathogenesis of type V glycogenosis, based on the latest molecular genetic and biochemical studies, is briefly presented. The issues of differential diagnosis, tactics of diagnostic search and treatment of this pathology are discussed. The emphasis is made on the importance of physicians' knowledge about this disease and the need to examine target categories of patients for the earliest possible detection of cases and the timely initiation of pathogenetic treatment

Key words: glycogenoses, metabolic myopathy, McArdle disease, myophosphorylase

For citation: Sidorova Y. K., Lebedev I.A., Kulagina N.K., Kolynin V.O., Perfilev C.V., Nekrasov D. A., Metabolic myopathies: a clinical case of McArdle disease, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 17 - 23, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.09

Введение

Болезнь Мак-Ардля, также известная как гликогеноз V типа, относится к группе болезней накопления гликогена, и представляет собой наследственную метаболическую миопатию, вызванную дефицитом гликолитического фермента миофосфорилазы (PYGM). Данный дефицит ведет к нарушению клеточного метаболизма в мышцах, и приводит к непереносимости физических нагрузок различной степени выраженности [1, 2, 3].

Точная распространенность данного заболевания

неизвестна, однако по некоторым оценкам она составляет примерно 1 на 100 000–140 000 людей [1, 4, 5]. Развитие заболевания индуцируется мутациями гена миофосфорилазы (PYGM), расположенном на 11-й хромосоме (локус 11q13). На сегодняшний день описано более 67 мутаций PYGM, способных вызывать снижение или прекращение распада гликогена в мышце, однако не было обнаружено корреляции между конкретными генотипом и фенотипом [5, 6, 7]. Наиболее распространенной мутацией среди пациентов европеоидной расы с

болезнью Мак-Ардля является нонсенс-мутация в R50X (ранее носила название R49X), которая заключается в замене цитозина на тимин (CGG на TGG) в кодоне 49 с заменой аминокислот аргинина на триптофан [6, 7].

Болезнь Мак-Ардля имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В гетерозиготном состоянии обычно протекает бессимптомно. Однако в литературе описаны семьи с псевдо-доминантным наследованием (браки гомозиготы с гетерозиготой), а также случаи наличия у одного и того же больного двух разных мутаций: в гене миофосфорилазы и в гене аделатдеаминазы (случай «double trouble») [8].

Патофизиология. Дефицит миофосфорилазы при болезни Мак-Ардля приводит к неспособности мобилизовать запасы мышечного гликогена во время анаэробных нагрузок. Нарушен у больных и процесс окислительного фосфорилирования из-за аномально низкого потока субстрата через цикл трикарбоновых кислот. Связано это с фактическим отсутствием образования пирувата при гликолизе, что в свою очередь, снижает скорость образования Ацетил-Кофермента А (Ацетил-КоА), который в итоге влияет на цикл трикарбоновых кислот. Ацетил-КоА может образовываться при расщеплении жирных кислот, однако у большинства людей без отсутствия физической подготовки способность к окислению жирных кислот во время упражнений весьма ограничена [9, 10]. Прямым следствием нарушения окислительного фосфорилирования является снижение потребления кислорода у пораженных людей до 35-40% от нормальных значений [11]. Усугубляют течение заболевания и другие два фактора: это частичная ишемия мышцы при снижении кровотока в момент ее сокращения, и непропорциональное увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с нормальными значениями [12].

Клинические проявления гликогеноза V типа довольно разнообразны. Большинство людей обращаются за медицинской помощью в течение второго или третьего десятилетия, хотя симптомы часто появляются ретроспективно с детства. С возрастом у небольшой части людей развивается фиксированная мышечная слабость, преимущественно затрагивающая плечевой пояс. Основные жалобы больных – болезненные мышечные спазмы и утомляемость, вызванные физической нагрузкой [3]. При тяжелых продолжительных упражнениях из-за боли может возникнуть мышечная контрактура и/или миоглобинурия (выделение миоглобина, мышечного белка с мочой, вызывающего ее окрашивание темно-бордовый цвет), которая связана с некрозом мышечной ткани в момент упражнений [13, 14]. При этом в случае массивного рабдомиолиза возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН), которая чаще всего бывает обратима [13]. Кроме того, примерно у 10-15% больных во время тонических спазмов могут возникать усиление потоотделения, одышка, тахикардия, побледнение кожных покровов и другие вегетативные проявления [14, 15]. Наиболее часто симптомы провоцируют интенсивные изометрические упражнения (например, подъем тяжестей, толкание застрявшей машины) и/или менее интенсивные, но более

продолжительные динамические упражнения, такие как бег или подъем по лестнице. Умеренные нагрузки, такие как обычная ходьба по ровной местности, обычно хорошо переносятся больными [8]. Однако недавний доклад Брейди и др., (2014) свидетельствует о возможности возникновения криза и после выраженных эмоциональных переживаний [9, 13].

При физикальном обследовании больного на себя обращает внимание появление выраженного уплотнения мышц во время мышечных спазмов, а также формирование локального углубления («миото-нопоподобный ровик»), которое остается в течение 2–4 с при перкуссии мышц молоточком [19]. Характерная особенность болезни – невозможность разогнуть пальцы после повторного сильного сжатия кисти в кулак. После 4-5 сильных сжатий пальцев в кулак появляются боли в сгибателях кисти и пальцев, и затрудняется их разгибание. После 15 сильных сжатий возникает полная болезненная сгибательная контрактура пальцев. Через 20-30 мин становится возможным разгибание пальцев, боли проходят, но слабость мышц остается в течение нескольких часов [1].

Патогномоничным для болезни Мак-Ардля является феномен «второго дыхания», который характеризуется внезапным улучшением толерантности к физической нагрузке после кратковременного отдыха во время ее выполнения. Так, после спазма, через 5 мин, возможно повторное сжатие кисти в кулак с чрезмерным напряжением. В современной литературе данное явление объясняют улучшением питания мышц за счет увеличения кровотока в период отдыха. Благодаря присутствию данного феномена у всех пациентов с этим заболеванием, его активно используют в диагностических целях (ишемические тесты) [20].

Несмотря на ранний дебют заболевания, сокращения продолжительности жизни больных отмечено не было [1, 16]. В типичном случае заболевание характеризуется медленным прогрессированием — в течение десятков лет. Тяжесть заболевания Мак-Ардля, согласно шкале А. Martinuzzi [17], выделяющая четыре клинические степени тяжести заболевания, может варьировать от полностью бессимптомных форм (0 степень) до тяжелых, порой ограничивающих повседневную активность больных (3 степень). Данные испанского реестра свидетельствуют о значительной распространенности тяжелой формы заболевания, ей страдают около 25% зарегистрированных пациентов [15, 18, 19]. Описаны случаи с тяжелой, быстро прогрессирующей слабостью мышц, которая возникает сразу после рождения, и сопровождается тяжелой дыхательной недостаточностью и приводит к смерти в течение 4 месяцев после рождения.

Диагностика. Предпочтительным методом диагностики болезни Мак-Ардля является биопсия мышцы с проведением гистохимического исследования, подтверждающего избыточное накопление гликогена в мышечных волокнах и дефицит активности миофосфорилазы [20]. Однако современные исследователи N. De Luna и соавторы, предложили менее инвазивный метод обследования в виде анализа экспрессии миофосфорилазы в лейкоци-

тах. В настоящий момент данный вид диагностики находится на стадии изучения [21]. Кроме того, у пациентов европеоидной расы можно полностью избежать биопсии, используя генетического анализ с целью обнаружения мутации R49X в гене миофосфоорилазы. Наличие мутации - даже в одном аллеле – позволяет точно установить диагноз [22].

Используемый ранее в качестве диагностического метода ишемический тест с нагрузкой предплечья (FIE), в настоящее время применяется все реже, в связи с его низкой специфичностью (тест может дать положительный результат при любых гликогенозах), надежностью, воспроизводимостью и травматичностью. Современной альтернативой FIE является цикл-тест, основанный на феномене «второго дыхания» и регистрирующий частоту сердечных сокращений с целью обнаружения патогномичной для больных с гликогенозом V типа реакции сердечного ритма. О положительном результате свидетельствует увеличение частоты сердечных сокращений (> 30 -40 ударов сердца в минуту) в течение первых 10 минут при выполнении теста с умеренной физической нагрузкой (на фоне миалгий, уменьшающихся при снижении интенсивности упражнений и после короткого отдыха). Преимуществами данного теста являются большая чувствительность, специфичность, простота в выполнении и отсутствие ложноположительных результатов [23].

Также для диагностики могут использоваться фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия мышцы (позволяет диагностировать болезнь по нарушениям энергетического метаболизма миофосфоорилазы) [24]; биохимический анализ крови (характерно отсутствие подъема уровня молочной и пировиноградной кислот в венозной крови, взятой во время и после ишемического теста, повышение креатинфосфокиназы (КФК) в покое и после физической нагрузки), электромиография (в момент наступившего спазма мышцы, регистрируется электрическое «молчание»); результаты перкуссии мышцы (выявляется «миотоноподобный» ровик) [1, 18].

Лечение. В настоящее время не существует специфического лечения болезни Мак-Арда, однако активно изучаются возможности коррекции образа жизни для профилактики кризов с рабдомиолизом, назначается симптоматическая терапия.

Так, по данным Международной конференции по болезням накопления гликогена (г. Гейдельберг, 2013) основой лечения для больных с гликогенозами V-VII типов являются регулярные аэробные физические упражнения средней интенсивности, которые неоднократно показали свою эффективность и безопасность. Занятия в объеме 60-70 % от максимальной аэробной нагрузки по 20-40 мин 3-5 раз в неделю, с предварительным приемом сладкого напитка, способны заметно улучшить состояние больных [25]. При этом для лучшей переносимости физических нагрузок важную роль играет соблюдение высокоуглеводной диеты, которая кроме того, должна быть направлена на снижение (до 350 мг / дл) и контроль уровня триглицеридов в крови [26].

Проведенные исследования, изучавшие использова-

ние в качестве лечения D-рибозы, глюкагона, верапамила, витамина B 6 , пероральных аминокислот с разветвленной цепью, дантролена натрия, высоких доз креатина и рамиприла показали отсутствие их преимущества по сравнению с плацебо. Более того, авторами были отмечены потенциальные негативные последствия подобной фармакотерапии заболевания. Так, прием рибозы у пациентов вызывает симптомы гипогликемии; прием аминокислот с разветвленной цепью приводило к ухудшению общего состояния пациентов; использование дантролена ассоциировано с усталостью, сонливостью, головокружением и слабостью мышц; низкие дозы креатина (60 мг/кг/день) не имели побочных эффектов, а высокие дозы (150 мг/кг/день) усиливали мышечную боль. Минимальная субъективная польза была отмечена от применения креатина в низких дозах и рамиприла была обнаружена только у пациентов с полиморфизмом, известным как фенотип D / D ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако, необходимо отметить, что доказательность этих исследований была низкая из-за небольшого числа участников (наибольшее число участников было 19, минимальное – 1). [27, 28, 29].

Клинический случай. Пациент Б., мужчина 56 лет, поступил на плановую госпитализацию в неврологическое отделение с жалобами на слабость в обеих верхних конечностях (трудно поднять руки выше горизонтального уровня, работать с вытянутыми руками, слабость сжатия кистей, больше слева); похудение мышц верхних конечностей; болезненные мышечные судороги, «спазмы» в конечностях преимущественно в ногах, длительностью до суток, усиливающиеся при физической нагрузке, длительной ходьбе; одышку и потемнение цвета мочи (со слов больного, буро-красного цвета) при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что с детства, примерно с 7-8 лет, пациент отмечал отставание от сверстников в физическом развитии (не мог подтянуться, пробежать по нормативам), появление одышки при минимальной физической нагрузке. Со слов больного, был обследован у кардиолога, однако патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не было выявлено. В 18 лет отметил появление судорог в мышцах ног, брюшного пресса после умеренных физических нагрузок с последующим темно-бурым окрашиванием мочи, в связи с чем обращался в районную больницу (Республика Дагестан) – лабораторных изменений в анализе мочи не выявлено. Примерно с 45 лет пациент стал отмечать появление постепенно прогрессирующей слабости в руках: стало трудно работать с вытянутыми руками, поднимать их, а со временем и трудно сжимать кисти. В 2013 году после интенсивной физической нагрузки появились болезненные мышечные судороги в ногах, из-за появления которых больной не мог самостоятельно передвигаться, а в последствии появилось темно-бурое окрашивание мочи. Лабораторно был диагностирован подъем креатинина и мочевины, выставлен диагноз хронической почечной недостаточности (ХПН). Уремия регрессировала самостоятельно, гемодиализ не проводился. В августе 2018 года обратил-

ся к неврологу по месту жительства, где лаборатно было выявлено повышение уровня КФК до 5822 ед/л. Пациент был направлен для дообследования к врачу-кардиологу. Однако при обследовании патология со стороны сердца была исключена, ишемических изменений не выявлено. В августе 2019 года при электронноймиографии выявлены признаки перестройки потенциала двигательной единицы (ПДЕ) миогенного характера: выраженные изменения отмечены в двуглавой мышце плеча, признаки активного процесса выявлены при исследовании дельтовидных мышц с двух сторон. Скорость проведения импульса (СПИ) по моторным и сенсорным волокнам в норме. Отмечено выраженное снижение амплитуды моторных ответов с двуглавой и дельтовидной мышц с двух сторон.

Из наследственного анамнеза известно, что у матери, брата и двух сестер наблюдалась одышка при минимальной физической нагрузке без слабости в руках.

Из хронических заболеваний известно о хронической болезни почек неуточненной этиологии. Другие

хронические заболевания – отрицает. Курение до 1 пачки в день. Имеет производственные вредности – работает врачом-рентгенологом.

Эпидемиологический и аллергологический анамнез – без особенностей.

На момент физикального осмотра: Состояние больного удовлетворительное. Отклонений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыводящей систем не выявлено. Неврологически: Высшие мозговые функции не нарушены. Общемозговых, менингеальных симптомов нет. Речь, глотание – в норме. Глоточные рефлексы снижены, D=S. Язык по средней линии, без признаков фасцикуляций и атрофий, подвижность его не ограничена. Рефлексы орального автоматизма отрицательны («-»). Мандибулярный рефлекс средней живости. Имеется легкая сглаженность левой носогубной складки. При осмотре двигательной системы выявлена диффузная гипотрофия мышц плечевого пояса, межлопаточных мышц, предплечий с двух сторон, гипертрофии мышц бедер и голени. Кашлевой толчок в норме.

Таблица 1. Мышечная сила в баллах (0-5)

Мышца	Справа	Слева
Сгибатели шеи	4	
Разгибатели шеи	5	
m. deltoideus	2	2
m. latissimus dorsi	3	3
m. pectoralis major	3	3
m. trapezius	4	4
m. biceps brachii	3	3
m. brachioradialis	4	3
m. triceps brachii	5-	4
mm. extensor. carpi	5-	5
m. extensor digitorum communis	5-	5
mm. flexor. carpi	4	4
m. flexor digitorum profundus	2	1-2
mm. interossei palmares et lumbricales	3	3
m. flexor pollicis brevis	3	3
mm. interossei dorsales	3	3
m. iliopsoas	5-	5
m. gluteus maximus	5	5
m. gluteus medius	5	5
m. biceps femoris	5	5
m. quadriceps	5	5
m. tibialis anterior	5	5
mm. gastrocnemius, soleus	5	5
m. extensor hallucis longus	5	5
m. flexor digitorum longus	5	5

Вставание на носки свободное, на пятки – не полностью разгибает стопы. Фасцикуляций во время осмотра нет, повышена механическая возбудимость мышц.

Рефлексы верхних конечностей – отсутствуют D=S. Рефлексы нижних конечностей: не изменены. Мышечный тонус не изменен. Патологических пирамидных знаков нет. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Координаторные пробы: пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. Пальце-носовая проба затруднена в связи с наличием пареза в обеих руках. В позе Ромберга легкая неустойчивость. Статика и динамика позвоночника не нарушена. Функцию тазовых органов контролирует.

Клиническая картина представлена миопатическим синдромом с поражением мышц плечевого пояса, межлопаточных мышц, предплечий с двух сторон, больше слева (лопаточно-плечевой паттерн) с диффузными миалгиями, провоцируемыми физической нагрузкой с последующей миоглобинурией.

Дифференциальный диагноз проводился с вариантами метаболических миопатий: липидозы (дефицит карнитин-пальмитоил-трансферазы II), гликогенозом 5 типа (болезнь МакАрдля), мышечными дистрофиями, порфирией; дефицитом всех ацил-СоА де-гидрогеназ.

Данные дополнительных методов обследования:

Общие анализы крови и мочи – без патологических изменений. Биохимический анализ крови – глюкоза – 5,95 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л, АСТ – 38 Ед/л, АЛТ – 29 Ед/л, КФК повышен до 1436 Ед/л, ЛДГ до 221 Ед/л. Результаты рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, спирометрии, ЭХО-КГ, показатели функции щитовидной железы – в пределах возрастной нормы. Маркеры сифилиса, вирусов гепатитов В и С, ВИЧ не обнаружены. По данным магнитно-резонансной томографии мышц бедер и голеней картина структурных изменений с избирательным поражением мышц задней группы правого бедра и передней группы правой голени, по типу отека. По данным ЭНМГ – признаки миогенного процесса в исследованных мышцах.

Для уточнения характера наследственной миопатии выполнено экзомное секвенирование генов, входящих в панель «Миопатии с рабдомиолизом». Получено заключение: В гене PYGM (11 хромосома) обнаружена нонсенс-мутация с 1215C>A, гомозиготная, p.Tyr405* cHr 11:64521375, приводящая к преждевременной остановке синтеза белка. Мутации в гене PYGM приводят к развитию болезни Мак-Ардля (гликогенозу V типа), представляющего собой мышечный вариант гликогеноза (только в мышечной ткани). Тип наследования аутосомно-рецессивный, что не противоречит обнаруженному нарушению. Согласно критериям ACMG мутация расценена как вероятно патогенная. Для окончательного подтверждения диагноза была выполнена мышечная биопсия икроножной мышцы слева, по результатам которой была выявлено субсарколеммальное накопление «озер» гликогена, вакуолярная миопатия с отрицательной миофосфорилацией. Таким образом, клинический диагноз “гликогеноз V типа” был поставлен после биохимической и молекуляр-

но-генетической верификации.

Во время нахождения в стационаре и в последующем, на амбулаторном этапе, пациент получил рекомендации по изменению образа жизни, а также прошел курс неспецифической нейрометаболической и антиоксидантной терапии (α -липоевая кислота 600 мг/сут, Кофермент Коэнзим Q10 100мг/сут; Идебенон (Нобен) 60 мг/сут, L-Карнитин 1000мг/сут; Витамин Е 200 мг/сут; Тиоктовая кислота 600 мг/сут; Рибофлавин (В2).) Заметного улучшения самочувствия на фоне указанной терапии больной не отметил. Однако соблюдение диеты, прием углеводов перед интенсивной нагрузкой, а также соблюдение режима тренировок помогли несколько улучшить его толерантность к физической нагрузке.

Заключение

Описанный клинический случай наглядно иллюстрирует сложности диагностического поиска при болезни Мак-Ардля. Несмотря на наличие симптомов с детства клинический диагноз пациенту установлен лишь спустя около 50 лет после появления первых клинических проявлений. И, к сожалению, этот случай не является исключением. Недавний обзор 45 пациентов с генетически подтвержденной болезнью Макардла показал, что у большинства пациентов (84%) симптомы заболевания проявлялись в детстве, но диагноз часто откладывался до достижения больными 30-летнего возраста (усредненные значения). Среди наиболее частых ошибочных диагнозов звучали такие патологии как полимиозит, синдром хронической усталости, функциональные расстройства [30]. При этом пациенты обращаясь за медицинской помощью, имели симптоматику в виде утомляемости, болезненных мышечных спазмов и эпизодов миоглобинурии, в течение нескольких десятилетий. Однако не получали правильного объяснения своих симптомов и правильного лечения. А у половины из них наблюдалось массивное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и кризы рабдомиолиза с миоглобинурией (темная моча) после интенсивных упражнений. Все это значительно увеличивало риск возникновения острой почечной недостаточности и вероятность летального исхода [13].

Решением этой проблемы, мы видим, широкое ознакомление врачей с данной патологией, ее течением, методами диагностики и лечением. Поскольку именно своевременная постановка диагноза ведет к адекватному изменению образа жизни данными больными, улучшению качества их жизни, и предотвращает серьезные, опасные для жизни осложнения, такие как компартмент-синдром, острый рабдомиолиз и острая почечная недостаточность, в дальнейшем. ■

Сидорова Ю.К., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, отделение нервно-мышечных болезней ГМПб 2, г. Санкт-Петербург, Кафедра неврологии; Лебедев И.А., Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР; Кулагина Н.К.,

Колынин В.О., Перфильев С.В., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, отделение нервно-мышечных болезней ГМПб 2, г. Санкт-Петербург, Кафедра неврологии; **Вербах Т.Э.** Тюменский государ-

ственный медицинский университет, г. Тюмень, Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ИИПР, **Некрасов Д.А.,** руководитель регионального сосудистого центра г. Тюмень

Литература:

1. Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Метаболические миопатии: клинико-морфологические и генетические особенности, способы диагностики и лечения отдельных форм. Обзор литературы. Неврологический журнал 2018; 23 (2): 52–62 (Russian). DOI: [http:// dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-52-6](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-52-6)
2. Сурков А.Н., Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I), Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Вопросы современной педиатрии /2012/ ТОМ 11/ № 2
3. Llaverro F, Arrazola Sastre A, Luque Montoro M, et al. McArdle Disease: New Insights into Its Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5919. Published 2019 Nov 25. doi:10.3390/ijms20235919
4. De Castro M., Johnston J., Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. *Genet. Med*. 2015;17:1002–1006. doi: 10.1038/gim.2015.9.
5. Santalla A., Nogales-Gadea G., Encinar A.B., Vieitez I., González-Quintana A., Serrano-Lorenzo P. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: A 2016 update. *BMC Genom*. 2017;18(Suppl. S8):819. doi: 10.1186/s12864-017-4188-2.
6. Andreu A, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myologica* 2007;26(1):53-7.).
7. Gisela Nogales-Gadea, Astrid Brull, Alfredo Santalla, Antoni L. Andreu, Joaquin Arenas, Miguel A. Mart'in Alejandro Lucia, Noemi de Luna, and Tom'as Pin'os McArdle Disease: Update of Reported Mutations and Polymorphisms in the PYGM Gene, *HUMAN MUTATION*, Vol. 36, No. 7, 669–678, 2015. DOI: 10.1002/humu.22806
8. Di Mauro S., Spiegel R. Progress and problem in muscle glycogenoses. *Acta Myol*. 2011; XXX: 96-102
9. Stefano N, Argov Z, Matthews PM, Karpati G, Arnold DL. Impairment of muscle mitochondrial oxidative metabolism in McArdle's disease. *Muscle & Nerve* 1996;19(6):764-9.
10. Ruff RL. Why do patients with McArdle's disease have decreased exercise capacity?. *Neurology* 1998;50(1):6-7.
11. Libonati JR, Cox M, Incanno N, Melville SK, Musante FC, Glassberg HL, et al. Brief periods of occlusion and re-perfusion increase skeletal muscle force output in humans. *Cardiologia* 1998;43(12):1355-60
12. Vissing J, Vissing SF, Maclean D, Saltin B, Quistorff B, Haller RJ. Sympathetic activation in exercise is not dependent on muscle acidosis. Direct evidence from studies in metabolic myopathies. *Journal of Clinical Investigation* 1998;108(8):1654-60.
13. Brady S, Godfrey R, Scalco RS, Quinlivan RM. Emotionally-intense situations can result in rhabdomyolysis in McArdle disease. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203272. Published 2014 Oct 7. doi:10.1136/bcr-2013-203272
14. Kouwenberg CV, Voermans NC, Quinlivan R, van den Engel-Hoek L. Mastication and Oral Motor Function in McArdle Disease: Patient Reported Complaints. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 353-357. Ref.: <https://googl/pfQPzX>
15. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, Cabello A, Pérez M, Teixeira S, Vieitez I, Navarro C, Arenas J, Martín MA, Andreu AL. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:322–8.
16. Calheiros-Cruz T, Caamaño-Vara MP, Villar-Fernández B, Ruibal-Azevedo J, Cameselle-Cortizo L, et al. McArdle's Disease (Glycogen Storage Disease type V): A Clinical Case. *Arch Case Rep*. 2018; 2: 019-023. DOI: 10.29328/journal.acr.1001010
17. Martinuzzi A., Sartori E., Fanin M., Nascimbeni A., Valente L., Angelini C., et al. . (2003). Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann. Neurol*. 53, 497–502. 10.1002/ana.10499
18. Quinlivan R, Buckley J, James M, et al. McArdle disease: a clinical review *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010;81:1182-1188. [http:// dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.195040](http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.195040)
19. Scalco, Renata Siciliani, Chatfield, Sherryl, Godfrey, Richard, Pattni, Jatin, Ellerton, Charlotte, Beggs, Andrea, Brady, Stefan, Wakelin, Andrew, Holton, Janice L, & Quinlivan, Ros. (2014). From exercise intolerance to functional improvement: the second wind phenomenon in the identification of McArdle disease. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(7), 538-541. [https:// dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140062](https://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140062)
20. Марамыгин Д.С., Суменкова Д.В. Актуальные представления о гликогеновых болезнях // Инновационная наука. 2018. №5.
21. De Luna N, Brull A, Lucia A, et al. PYGM expression analysis in white blood cells: a complementary tool for diagnosing McArdle disease? *Neuromuscular Disorders : NMD*. 2014 Dec;24(12):1079-1086. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.08.002.
22. Smit G.P.A., Rake J.P., Akman H.O., DiMauro S. (2006) *The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders*. In: Fernandes J., Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H. (eds) *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540->

- 28785-8_6
23. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 153-159. Ref.: <https://goo.gl/qtv3hk>
 24. Duboc D., Jehenson P, Tran Dinh S. et al. Phosphorus NMR spectroscopy study of muscular enzyme deficiency involving glycogenosis and glycolysis. *Neurology* 1987; 37: 663-671
 25. Vissing J, Haller RG. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. *Ann Neurol.* 2003;54(4):539-542. doi:10.1002/ana.10725
 26. Richard Beigel, International Conference on Glycogen Storage Diseases, Heidelberg, 28–30 November, 2013, USA.
 27. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD003458. Published 2010 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD003458.pub4
 28. Martinuzzi A., Liava A., Trevisi E., Frare M., Tonon C., Malucelli E., et al. . (2008). Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 37, 350–357. doi: 10.1002/mus.20937 /
 29. Phoenix J., Hopkins P., Bartram C., Beynon R. J., Quinlivan R. C., Edwards R. H. (1998). Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscul. Disord.* 8, 210–212. doi: 10.1016/s0960-8966(98)00004-2/
 30. Gurgel-Giannetti J, Nogales-Gadea G, van der Linden H Jr, et al. Clinical and molecular characterization of McArdle's disease in Brazilian patients. *Neuromolecular Med* 2013;15:470-475.