

УДК 616.74-009.54:575.1(048)

## КЛИНИКО–ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нурбекова У.А.

Кыргызская государственная медицинская  
академия им. И.К. Ахунбаева,  
Бишкек, Кыргызская Республика.

Настоящая работа представляет обзор данных литературы посвященных изучению клинико - генетических характеристик прогрессирующих мышечных дистрофий.

**Ключевые слова:** прогрессирующая мышечная дистрофия, классификация, клиника, диагностика.

## ПРОГРЕССИВДУУ БУЛЧУН ДИСТРОФИЯСЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ЖАНА ГЕНЕТИКАЛЫК ОЗГОЧОЛУКТОРУ (ЖАЛПЫ АДАБИЯТТЫ ИЗИЛДОО)

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик  
Медициналык Академиясы,  
Бишкек, Кыргыз Республикасы.

Бул эмгекте прогрессивдүү булчун дистрофиясынын клинико-генетикалык өзгөчөлүктөрүн изилдөөгө арналган адабияттардын жалпы киришүүсү берилген.

**Негизги сөздөр:** прогрессивдүү булчун дистрофиясы, классификациясы, клиникасы, даргты аныктоосу.

**Введение.** Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся первичным поражением скелетной мускулатуры не воспалительного характера [1]. Первое клиническое описание ПМД сделал Ch. Bell в 1830 году. Duchenne de Boulogne в 1849 г. И Merуon в 1851 г. На основании результатов аутопсии и микроскопии скелетных мышц, спинного мозга и периферических нервов показали полную сохранность нервной системы у таких больных. [2].

На данный момент используется различные систематики ПМД, в основу которых положены различия топографии мышечного поражения, типа наследования и т.д. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют: поясно-конечностные, лице-плече-лопаточные, дистальные, и окуло-фарингеальные формы. Все эти группы включают несколько генетических вариантов, для большинства из которых идентифицированы гены и определены локализация и функции их белковых продуктов [3].

Цель настоящего обзора – дать представление о состоянии научных разработок и отметить

основные достижения в изучении клиники и использовании методов молекулярно-генетического анализа прогрессирующих мышечных дистрофий.

**Особенности клинических проявлений и диагностики ПМД.**

Наибольшее количество генетических вариантов среди ПМД описано для поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД), представляющие собой генетически и клинически гетерогенную группу, объединяемую по преимущественной локализации миодистрофического процесса в мышцах плечевого и тазового пояса [4].

ПКМД подразделяются в зависимости от типа наследования на три подгруппы: с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным рецессивным типом наследования.

Группа ПКМД, наследующихся аутосомно-доминантно, формирует первый тип, который включает в себя 8 генетических вариантов, обозначаемых буквами английского алфавита (от А до Н). ПКМД второго типа включает в себя 14 генетических вариантов (от А до N) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Третья группа ПКМД включает в себя 2 генетических варианта с X-сцепленным рецессивным типом наследования – ПМД Дюшенна и Беккера и ПМД Эмери – Дрейфуса [5].

Наиболее распространенным генетическим вариантом ПКМД с АР типом наследования является тип 2А (ОМIM: 253600) [6], обусловленный мутациями в гене кальпина-3 (CAPN3) [7]. Ген CAPN3 картирован на хромосоме 15q15.1-q21. Продуктом гена CAPN3 является фермент суперсемейства кальцийзависимых цистеиновых протеаз, расщепляющий ряд мышечных белков и ферментов и тем самым принимающий участие в процессах синхронизации мышечного сокращения, миофибриллогенезе и саркомерном ремоделировании [8,9,10]. Исследованиями последних лет показано, что мутации в гене кальпина распределены неравномерно. Более 60% мутаций в гене кальпина локализовано в экзонах 1, 4, 5 и 11, которые кодируют наиболее важные для функционирования участки кальпина-3 [11, 12,13], так называемые горячие экзоны. Кроме того, отдельные мутации являются мажорными, т.е. наиболее часто встречаются в некоторых популяциях [14,15].

Первое сообщение об АР варианте ПКМД было опубликовано в 1884 г. врачом В.К. Ротом, который описал специфический фенотип у 22-летнего пациента [11]. Первыми симптомами заболевания являются мышечная слабость и утомляемость, которые развиваются постепенно, поэтому точно определить возраст дебюта заболевания удается не всегда. При этой форме заболевания преобладают симптомы со стороны мышц тазового пояса. Больные начинают испытывать трудности при беге, быстрой ходьбе, прыжках, при подъеме по лестнице, вставании со стула и пола. Походка становится переваливающейся. По мере прогрессирования заболевания меняется осанка, в процесс вовлекаются мышцы плечевого пояса, опускаются надплечья, появляются «крыловидные



лопатки», туловище отклоняется назад, усиливается поясничный лордоз. Лицевая мускулатура обычно не страдает. Сухожильные и периостальные рефлексы снижаются, а затем полностью исчезают. Дистальные отделы конечностей еще долго сохраняют свои функции. Уровень КФК в плазме крови повышен в 5-20 раз по сравнению нормой. При ЭМГ – исследовании выявляется первично-мышечный характер изменений [4].

Показано существование значительного межсемейного и внутрисемейного полиморфизма клинических проявлений ПКМД 2А. По данным международного консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний (Neuromuscular disease center), существуют три основных клинических варианта ПКМД 2А, различающихся возрастом начала и степенью генерализации процесса.

Первый вариант манифестирует в возрасте до 12 лет, характеризуется поражением мышц тазового и плечевого поясов, тяжелым течением и ранним возникновением контрактур в крупных суставах.

Второй вариант, часто обозначаемый как мышечная дистрофия Лейдена-Мебиуса, манифестирует в возрастном интервале от 13 до 29 лет и проявляется изолированным поражением мышц тазового пояса и бедер.

При третьем варианте, началом в возрасте старше 30 лет, отмечается поражение лишь мышц тазового пояса.

Все эти клинические фенотипы являются аллельными генетическими вариантами, обусловленными мутациями в гене *CAPN3*.

Еще одной частой ПКМД с X-сцепленным типом наследования является – ПМД Дюшенна и Беккера. В основе заболевания лежит нарушение синтеза белка дистрофина, обусловленного различными мутациями в гене дистрофина, картированного на хромосоме Хр 21.1 - 21.3. [1,16]. Известно, что дистрофин, выполняя цитоскелетную функцию, локализован в саркоплазме мышечных волокон и интимно связывает филаменты основного сократительного белка актина с транссарколеммальными и внемембранными белками (дистрогликанами и саркогликанами), а также с субмембранным белком уторфином. [17,18, 19].

ПМД Дюшенна начинается в возрасте 3-6 лет, к 12 – 15 годам дети прикованы к инвалидной коляске. Форма Беккера является «мягким» клиническим вариантом ПМД Дюшенна с более поздним началом. В типичных случаях заболевание возникает в возрасте 10 – 20 лет, отличается относительно доброкачественным течением, длительной компенсацией двигательных функций. [1, 4].

Наиболее частыми жалобами на ранних стадиях болезни ПМД Дюшенна и Беккера являются трудности при подъеме по лестнице, утомление при беге, длительной ходьбе и частые падения.

В развернутой стадии наблюдаются нарушения походки по миопатическому типу, атрофия и слабость проксимальных мышечных групп конечностей, поясничный гиперлордоз, симптом

«свободных надплечий», угнетение сухожильных рефлексов, псевдогипертрофия икроножных мышц, вспомогательные приемы при произвольных движениях. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) превышает нормальные значения в 45-50 раз. На ЭМГ отмечается снижение амплитуды и укорочение длительности ПДЕ [20, 21].

Менее распространенная, но также повсеместно встречающаяся форма прогрессирующих мышечных дистрофий является лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина (ЛЛПМД Л-Д).

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, имеет высокую пенетрантность и вариабельную экспрессивность. Практически во всех семейных и спорадических случаях ЛЛПМД Л-Д у больных имеется делеция участка в субтеломерной области хромосомы 4q35, состоящего из большого числа tandemных повторов длиной 3,3 кб. Чем больше протяженность делеции, тем тяжелее клинические проявления болезни [22]. В 2,0 % семей показано отсутствие сцепления с основным локусом 4q35, что свидетельствует о генетической гетерогенности АД ЛЛПМД Л-Д [23].

Хромосомная делеция 4q35, связана не только с классической лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофией, но также с лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофией. Возможно, что лице-лопаточно-перонеальная мышечная дистрофия (нисходящий с "перескакиванием" вариант) и лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (постепенно нисходящий вариант) являются аллельными болезнями и обусловлены различными мутациями в одном и том же генетическом локусе в хромосомной районе 4q35 [24].

В настоящее время появились новые важные сведения по молекулярной генетике ЛЛПМД Л-Д. Установлены четыре гена-кандидата, которые могут вызывать болезнь. В связи с этим, вопросы генетической и клинической гетерогенности ЛЛПМД остро дискутируются [25, 26, 27].

Первыми признаками являются слабость и атрофия мышц лица и плечевого пояса. Наиболее характерна слабость мимической мускулатуры [28]. У больных появляются затруднения при произношении гласных о, у кроме того больные не могут свистеть, у них отмечается так называемая поперечная улыбка. Обращают на себя внимание «толстые» губы, особенно верхняя. По мере прогрессирования заболевания сглаживаются и исчезают нормальные складки лица, что нередко придает ему скорбное выражение. Глаза вследствие атрофии круговой мышцы плотно не закрываются, часто выражен лагофтальм.

Наряду с поражением мимической мускулатуры лица наблюдаются слабость мышц плечевого пояса, из-за чего больные не в состоянии поднять руки выше горизонтальной линии, грудная клетка становится плоской. По мере дальнейшего прогрессирования патологического процесса атрофии подвергаются мышцы плеча, причем в большей степени сгибатели, чем разгибатели. Сухожильные рефлексы долго остаются



сохранными. Течение болезни, как правило, медленно прогрессирующее.

У большинства больных отмечается повышение активности КФК в сыворотке крови, а на электромиографии регистрируется низкоамплитудный интерференционный тип кривой с высоким процентом полифазных потенциалов в виде комплексов «коротких пиков» [2, 4, 29].

Другие формы ПМД (дистальные, окулофарингеальные) относятся к редким и встречаются в отдельных популяциях создаваемой одной-двумя семьями [3].

#### Заклучение

Таким образом, при медико-генетическом консультировании больных с прогрессирующей мышечной дистрофией необходимо учитывать клинический полиморфизм, распространенность заболеваний и молекулярно-генетические аспекты. Определение молекулярно-генетического дефекта позволяет исследовать причину, его порождающую, оказать влияние не только на диагностику, но и прогноз и лечения заболевания.

#### Литература:

1. Проскокова Т.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае // Дисс. докт. мед. наук. - Хабаровск, 2007. - с. 270.
2. Казаков В. М. Клинико-молекулярно-генетическая классификация мышечных дистрофий. // Неврол. журнал. - 2001. - №3. - С.47 - 52.
3. Криленко Н.Б. Особенности нозологического спектра и клинических характеристик наследственных болезней нервной системы в городах Волгоград и Волжский. // Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. - с. 121.
4. Вельтишев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. - 496 с.
5. (<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn/html>) // Сайт центра нервно-мышечных заболеваний (Neuromuscular Disease Center).
6. <http://www.nobi.nlm.gov/>
7. Goll D.E., Thompson V.F, Li H. et al. The calpain system *Rhysiol. Rev.* - 2003. - Vol. 83. - P. 731-801.
8. Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A // *Cell.* - 1995. - Vol. 27. - P. 40.
9. Kramerova I., Rudryashova E., Venkatraman G. Et al. Calpain 3 participates in sarcomere remodeling by acting upstream of the ubiquitin-proteasome pathway // *Human Molecular Genetics.* -2005. - Vol. 14 (15). - P. 21 -34.
10. Piluso G., Politano L., Aurino S. Extensive scanning of the calpain -3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes // *J. Med. Genet.* - 2005. - Sep. - Vol. 42 (9). - P. 686 - 693.
11. Рызжкова О.П., Билева Д.С. Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики пояснично-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А. // *Мед. генетика.* - 2010. - № 11. - с. 3-10.
12. Canki-Klain N., Milic A., Kovac B. Prevalence of the 550delA mutation in calpainopathy (LGMD 2A) in Croatia // *Am. J. Med. Genet.* - 2004. - Mar. 1. - Vol. 125 (2). - P. 152-156.
13. Pogoda T.V., Krakhmaleva I. N., Lipatova N.A. et. al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD 2A patients from Russia // *Hum. Mut.* - 2000. - Vol.15. - P.295.
14. Fardeau M., Eymard B. Mignard C. et. al. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communitits // *Neuromuscul. Disord.* - 1996. Vol. 6. - P. 447-453.
15. Urtasum M., Saenz A., Roudaut C. et. al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain) // *Brain.* - 1998. - Vol. 121. - P. 1735 - 1747.
16. Мальмберг С.А., Ильяшенко Е.Б., Петрухин А.С. и др. Опыт комплексной диагностики, лечения и реабилитации при

прогрессирующих миодистрофиях Дюшенна и Беккера у детей. // *Неврол. журн.* - 1999. - № 4. - С.12- 19.

17. Дадали Е.Л, Мальмберг С.А., Подагова Е.В. и др. Псевдогипертрофические пояснично-конечностные мышечные дистрофии у детей. // *Росс. Мед журн.* - 2007. - № 3. - С. 18 - 21.
18. Горбунова В.Н. Молекулярные основы наследственных болезней нервно-мышечной системы. - В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 8. - Новосибирск, 2005. - С. 3 -22.
19. Евграфов О. В. , Бадалян Л.О. , Поляков А.В. и др. Установление носительства и пренатальная диагностика миодистрофии Дюшенна на основе анализа ДНК // *Журн. невропат. и психиатрии.* - 1990. - №8 - С.29-33.
20. Гринин Л.П. Дюшеновская миодистрофия. Л.: Медицинская книга, 1998. - 192 с.
21. Бадалян Л.О. , Малыгина Н.А. Молекулярно - генетические исследования миодистрофий Дюшенна и Беккера. Корреляция тяжести заболевания с типом делеции // *Журн. невропат. и психиатрии.* - 1995. №6 - С.90-92.
22. Mathews K.D., Mills K.A., Ley sens NJ. et al. Characterization of the facioscapulohumeral dystrophy locus on 4q35. // (Abstract). *Am.J.Hum.Genet.* -1991. -Vol. 49(suppl.). P.350 only.
23. Gilbert G.R., Stajich J.M., Wall S. et al. Evidence for heterogeneity in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). // *Am. J. Hum. Genet.* 1993. -Vol.53. - P.401-408.
24. Руденко Д.И. Взаимосвязь лице-плечевой и лице-лопаточно-перонеальной мышечных дистрофий, сцепленных с хромосомой 4q35 (история, клиника, генетика и дифференциальная диагностика // *Дисс. докт. мед. наук.* - Санкт-Петербург, 2009. - с. 351
25. Deidda G., van Komngsbruggen S. et al. FRG2, an FSHD candidate gene, is transcriptionally upregulated in differentiating primary myoblast cultures of FSHD patients // *J. Med. Genet.* - 2004. - Vol. 4. -P. 826-836.
26. Lemmers R.J., Wohlgenuth M., Frants R.R. et al. Contractions of D4Z4 on 4qB subtelomers do not cause facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* - 2004. — Vol. 75. -P.1124-1130.
27. vanDeutekom J.G., 1996, Rijkers T., Deidda G., van Koningsbruggen S. et al., 2004, Lemmers R.J. et al, 2004, van der Maarel S.M. and Frants R.R., 2005).
28. Hausmanowa-Petrusewicz I, Zielinska St. Zur nosologischen Stellung des scapulo-peronealen Syndroms // *Dt Z NervHeil.* - 1962. - Bd. 183. -S. 377 382..
29. Гехт Б.М. , Ильина Н.А. Нервно- мышечные болезни. - М. :Медицина. 1992. - С.351

## CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHIES (LITERATURE REVIEW)

U.A. Nurbekova

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev  
Bishkek, Kyrgyz Republic

The present work presents an overview of the literature devoted to the study of clinical - genetic characteristics of progressive muscular dystrophy.

Key words: progressive muscular dystrophy, classification, clinical features, diagnosis.