

## Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика

François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy

Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

*Перевод:* Мария Олеговна Ковальчук

*Контакты:* François Rivier f-rivier@chu-montpellier.fr

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) составляют клинически и генетически чрезвычайно гетерогенную группу мышечных заболеваний. Изначально ВМД рассматривались как группа болезней с дебютом в раннем детском возрасте, до начала самостоятельной ходьбы, и наличием признаков дистрофии при патогистологическом исследовании. Сегодня ВМД подразделяют не столь строго. Так, имеется целый спектр клинических форм, включающий дистрофии поясов с более поздним дебютом и гистологической картиной, сближающей их с врожденными миопатиями. Различают 9 форм ВМД, распределенных на 6 групп согласно локализации и/или функции нарушенного белка и соответствующего одному из 26 генов. Чаще всего встречаются следующие формы ВМД: болезнь Ульриха (коллагенопатия, связанная с патологией 3 генов: COL6A1, COL6A2, COL6A3); вторичные дистрогликанопатии (нарушение гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана с вовлечением 16 генов) и мерозин-дефицитная ВМД (мерозинопатия, обусловленная мутацией одного гена LAMA2). К классическим формам ВМД также относятся синдром ригидного позвоночника 1-го типа (селенопатия вследствие мутации гена SEPN) и L-ВМД (ламинопатия, вовлекающая ген LMNA). Диагностический поиск определяется выявлением характерной клинической картины, наличием или отсутствием признаков поражения центральной нервной системы, нормальным или умеренно повышенным уровнем креатинфосфокиназы. Выбор молекулярного исследования для уточнения диагноза определяется результатами предварительного лабораторно-инструментального обследования, включающего магнитно-резонансную томографию мышц и/или головного мозга, биопсии мышц и/или кожи.

**Ключевые слова:** врожденные мышечные дистрофии, коллагенопатии, дистрогликанопатии, мерозинопатии, селенопатии, ламинопатии

### Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy

François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy

Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a large group of genetically determined muscular diseases, initially defined by an early onset before the age of walking and dystrophic changes on myopathologic analyses. Currently, their definition is less restrictive with, a clinical continuum with limb-girdle muscular dystrophies, and closer histomorphological aspects with congenital myopathies. We distinguish 9 different forms of DMC, classified in 6 different groups depending on the location and/or function of the protein involved, on the control of 26 different genes. Ullrich's disease, UCMD (collagenopathy involving three different genes: COL6A1, COL6A2, COL6A3); secondary dystroglycanopathies (by abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan involving 16 different genes); and DMC merosin negative, MDC1A, (merosinopathy secondary to mutations in a unique gene, LAMA2); represent the three most common forms. Rigid spine syndrome type 1, RSMD1 (selenopathy secondary to SEPN1 gene mutation) and L-CMD (laminopathy involving LMNA gene) are also part of the most current forms. Clinical features, plasmatic creatine kinase elevation or not, the presence or absence of clinical signs of central nervous system involvement, allow a first level of diagnostic pathway. According to these elements, muscle and/or cerebral MRI, muscle and/or skin biopsy will be discussed to guide the molecular investigations that will allow accurate diagnosis.

**Key words:** congenital muscular dystrophies, collagenopathies, dystroglycanopathies, merosinopathies, selenopathies, laminopathies

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) составляют клинически и генетически чрезвычайно гетерогенную группу мышечных заболеваний. Генетические исследования позволили уточнить концепцию ВМД и продемонстрировали сходство с другими миопатиями с ранним дебютом (врожденными миопатиями), а также обнаружили существование более поздних форм, связанных с мутациями с меньшим количеством делеций. Сегодня

известно 26 генов, ответственных за ВМД. Большинство этих генов могут быть классифицированы согласно коллагенопатиям (гены COL6A1, COL6A2, COL6A3), дистрогликанопатиям (16 генов, из них наиболее часто вовлечены POMT1, POMT2, POMGnT1, ISPD, FKRP, FKTN и LARGE) и мерозинопатиям (ген LAMA2). Выбору генетического анализа могут способствовать специфические клинические маркеры, уровень мышечных фермен-

тов, иммуногистохимический (ИГХ) анализ и Western-blot целевых мышечных белков (мерозин,  $\alpha$ -дистрогликан, коллаген VI), а также специфические паттерны мышечной вовлеченности, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Глобально формы, сопровождаемые значительным повышением мышечных ферментов (мерозинопатии, дистрогликанопатии), включают церебральное поражение, а так называемые чистые формы имеют специфическое мышечное поражение, обнаруживаемое при МРТ мышц.

ВМД являются, возможно, самой клинически гетерогенной группой мышечных заболеваний. Средняя заболеваемость, по данным разных авторов, составляет 1:21500 (с распространенностью 1:125000) на севере Италии и 1:16000 в Швеции [1]. Классические диагностические критерии ВМД включают клинические и гистологические признаки. Сегодня гистологические критерии не являются строгими, так как было обнаружено множество сходных изменений и при некоторых врожденных миопатиях. Уточнение представлений о естественном течении ВМД, прогресс в молекулярной биологии, а также МРТ мышц выявили определенные общие черты у очень ранних ВМД и поясных дистрофий взрослых. На основании данных клинических, патофизиологических и молекулярных (26 известных генов) исследований, 9 рассматриваемых форм ВМД подразделены на 6 групп. Самыми частыми ВМД по степени убывания являются: болезнь Ульриха (Ulrich congenital muscular dystrophy, UCMD), обусловленная патологией коллагена VI (3 гена); вторичные дистрогликанопатии, связанные с нарушением гликолизирования  $\alpha$ -дистрогликана (16 генов); ВМД, обусловленная первичным дефицитом мерозина (merosin-deficient congenital muscular dystrophy, MDC1A) вследствие мутации в гене *LAMA2*. Две другие формы ВМД дополняют общую когорту, но являются более редкими: синдром ригидного позвоночника 1-го типа (rigid spine muscular dystrophy type 1, RSMD1) вследствие мутации в гене селенопротеина N1 (*SEPN1*) и L-ВМД, связанная с геном ламинов A/C (*LMNA*). В большой группе дистрогликанопатий симптоматология не ограничивается миопатическим синдромом, но включает в некоторых случаях аномалии центральной нервной системы (ЦНС) и глаз. Признаки поражения ЦНС могут встречаться при MDC1A.

Тип наследования при всех ВМД – аутосомно-рецессивный за исключением L-ВМД и некоторых форм UCMD, при которых встречаются доминантные мутации *de novo*.

#### Современная эволюционная концепция патогенеза ВМД

ВМД являются заболеваниями, поражающими скелетную мускулатуру, а в некоторых случаях – сердце, головной мозг и глаза [2–4]. В отдельную категорию ВМД были выделены на основании клинико-анатомических критериев, включая симптомы,

появляющиеся еще до начала ходьбы, и дистрофические признаки, не сопровождающиеся специфическими морфологическими проявлениями при гистологическом исследовании биоптата мышцы. Как правило, эти болезни наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выявление в последние 2 десятилетия генов, в большинстве случаев кодирующих структурные белки клетки и гликозилтрансферазы, лежит в основе понимания патофизиологии, а также расширения спектра и концепции представления о ВМД. При мутации в 1 гене клиническая картина заболевания может существенно варьировать. Например, при мутациях в гене *FKRP* одновременно наблюдают тяжелые врожденные формы, поясные дистрофии и почти асимптомные гиперКФКемии [5, 6]. При стандартном гистологическом исследовании изменения мышечных волокон могут быть минимальными и настолько неспецифичными, что часто приводят к ошибочному суждению. В связи с этим в диагностике ВМД для спецификации диагноза обязательно использование ИГХ-методов и Western-blot-анализа, дополненных молекулярным генетическим исследованием.

Изначально ВМД, называемые чистыми (без клинических признаков вовлечения ЦНС), были отделены от мышечно-церебральных синдромов. Такое разделение по-прежнему актуально в клинической практике, однако на самом деле оно не соответствует нарастающему многообразию ВМД. Существующая сегодня классификация ВМД согласно 6 группам учитывает клинические проявления, молекулярные и генетические аспекты, а также патофизиологические особенности в сочетании с вовлеченным субстратом и/или биологической функцией: экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), саркоlemma и базальная мембрана, эндоплазматический ретикулум, ядерная оболочка, митохондрии, гликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана.

Наиболее распространенные ВМД относятся к первым 3 группам: MDC1A с первичным дефицитом мерозина вследствие мутации в гене *LAMA2*; болезнь Ульриха вследствие дефицита коллагена VI, связанного с 3 генами (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) и вторичные дистрогликанопатии, обусловленные нарушением гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана, затрагивающие 16 обнаруженных генов (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*) [7].

Диагностический алгоритм при ВМД должен быть предельно строгим. Наличие или отсутствие клинических признаков поражения ЦНС, фенотипические особенности (гиперэластичность дистальных отделов, ригидность позвоночника, свисающая голова), плазменный уровень креатинфосфокиназы (КФК) часто позволяют сделать первое диагностическое предположение. При наличии признаков поражения ЦНС и/или значительного повышения уровня КФК анализ

белков мерозина и  $\alpha$ -дистрогликана в мышечном биоптате и МРТ головного мозга являются определяющими диагностическими моментами. В других случаях и при наличии соответствующих клинических признаков МРТ мышц и исследование секретиции коллагена VI при помощи культуры фибробластов должны обсуждаться перед проведением биопсии мышц. Завершающим этапом остается максимально прицельное и углубленное молекулярное исследование, позволяющее подтвердить диагноз и провести генетическое консультирование.

#### Молекулярная и патофизиологическая классификация

Четкая клиничко-анатомическая классификация ВМД, основанная на гистологической картине скелетной мышцы, сегодня проигрывает перед результатами молекулярных исследований. Лидирующую позицию в диагностике ВМД занимают ИГХ- и Western-blot-анализы мышечных белков и особенно молекулярно-генетический анализ. Классификация, предложенная F. Muntoni и недавно дополненная, сочетает основные клинические аспекты и молекулярные данные, находящиеся в постоянной доработке [2, 4]. Она отражает значительное разнообразие патофизиологических механизмов при ВМД (рис. 1, табл. 1).

Подкожная или субклеточная локализация мутированного белка и/или развивающиеся вследствие этого патологические изменения на уровне мышечных волокон скелетных мышц позволяют выделить 6 групп различных ВМД.

#### • Мутации белка ЭЦМ

Мутации структурных белков, расположенных в ЭЦМ, характеризуют данную группу, включающую 2 наиболее известные формы ВМД: сопровождаемая дефицитом мерозина, или мерозин-негативная (MDC1A) и связанная с мутацией гена (*LAMA2*) ламинина  $\alpha^2$  (мерозина) – первая форма, идентифицированная клинически и генетически. Болезнь Ульриха (UCMD) вследствие мутации в одном из 3 генов (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) коллагена VI (*COL6*) является самой распространенной формой ВМД в Европе.

#### • Мутации белков базальной мембраны и сарколеммы

ВМД, обусловленные мутациями генов интегрина  $\alpha 7$  (*ITGA7*) и интегрина  $\alpha 9$  (*ITGA9*) – единственные описанные случаи [8] и являются крайне редкими.

Мутации гена дистрогликанов (*DAG1*), соответствующие первичным дистрогликанопатиям, также могли бы быть отнесены в данную группу. На сегодняшний день они были описаны лишь в случаях поясных дистрофий, а не при ВМД [9].

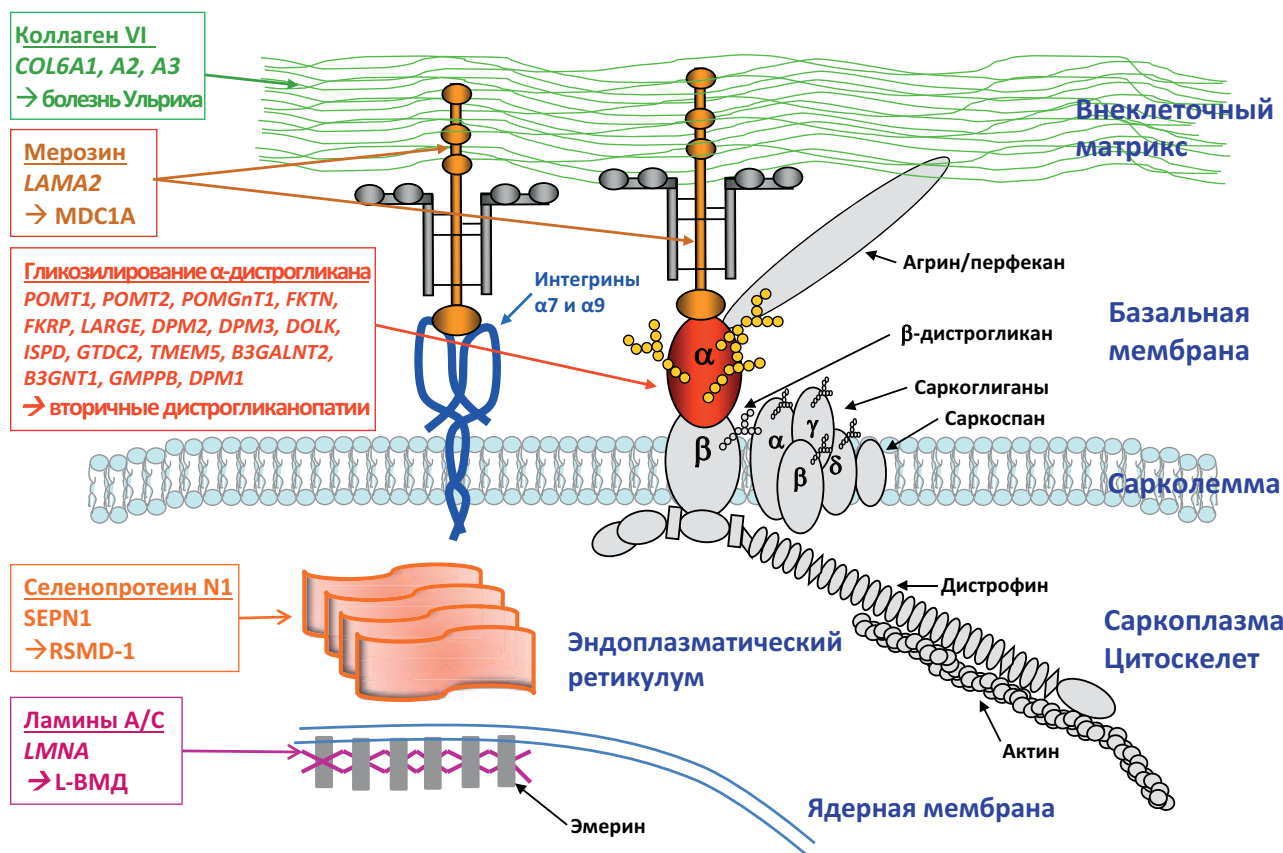


Рис. 1. Основные белки, участвующие в развитии основных 5 форм ВМД и соответствующие им гены и фенотипы (схема)

Таблица 1. Основные характеристики ВМД, идентифицированных генетически на сегодняшний день

Тип мутированного белка	Фенотип	Аббревиатура	Тип наследования	Ген (гены)	Белок (белки)	Поражение ЦНС	КФК
Экстрацеллюлярный матрикс	Первичный дефицит мерозина	MDC1A	АР	<i>LAMA2</i>	Мерозин	Лейкопатия (МРТ)	+++
	Болезнь Ульриха	UCMD1 UCMD2 UCMD3	АР/АД	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Коллаген VI	Нет	Н / +
Базальная мембрана и сакролемма	Дефицит интегрина $\alpha 7$		АР	<i>ITGA7</i>	Интегрин $\alpha 7$		Н
	Дефицит интегрина $\alpha 9$		АР	<i>ITGA9</i>	Интегрин $\alpha 9$		Н
Гликозилтрансферазы (вторичные дистрогликанопатии)	Синдром Уолкера–Варбурга (Walker-Warburg)	WWS	АР	<i>POMT1, POMT2, POMGnT1, FKRP, FKTN, LARGE, GTDC2, GMPPB, B3GNT1, TMEM5, ISPD</i>	Гликозилтрансферазы	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	Болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (Muscle-eye-brain)	MEB	АР	<i>POMGnT1, POMT1, POMT2, FKRP, LARGE, ISPD</i>	Гликозилтрансферазы	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	ВМД Фукуямы (Fukuyama)	FCMD	АР	<i>FKTN</i>	Фукутин	Лейкопатия Мальформации	++ / +++
	ВМД типа 1D	MDC1D	АР	<i>LARGE</i>	Large (длинный белок)	Да	++
	ВМД типа 1C	MDC1C	АР	<i>FKRP</i>	Белок связанный с фукутином	Нет	+++
	«Клинический спектр»		АР	<i>FKRP, FKTN, POMT1, POMT2, POMGnT1, LARGE, ISPD, GMPPB, TMEM5, B3GALNT2, GMPPB, DPM1, DPM2, DPM3</i>	Гликозилтрансферазы	Да	++ / +++
Эндоплазматический ретикулум	Синдром ригидного позвоночника 1-го типа (Rigid Spine syndrome 1, RSS 1)	RSMD1	АР	<i>SEPN1</i>	Селенопротеин N1	Нет	Н / +
Ядерная оболочка	ВМД с приведением больших пальцев			<i>SYNE1</i>	Несприн 1	Да	++
	Врожденная ламинопатия	L-ВМД	АД	<i>LMNA</i>	Ламины А/С	Нет	++ / +++
Мембрана митохондрий	ВМД митохондриальная	ВМДmt		<i>CHKB</i>	Холин киназа $\beta$	Да	+ / ++

**Примечание.** Для КФК: Н – норма; + умеренное повышение; +++ существенное повышение; АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный.

#### • Мутации гликозилтрансфераз $\alpha$ -дистрогликана

ВМД данной группы соответствуют вторичным дистрогликанопатиям, обусловленным аномальным гликозилированием  $\alpha$ -дистрогликана вследствие мутации, предположительно белка гликозилтрансферазы. В данный патогенез вовлечены и выделены 16 ге-

нов: *POMT1, POMT2, POMGnT1, FKTN, FKRP, LARGE, DPM2, DPM3, DOLK, ISPD, GTDC2, TMEM5, B3GALNT2, B3GNT1, GMPPB, DPM1*. Некоторые гены, в частности *FKRP, FKTN* и *ISPD*, задействованы при различных фенотипах ВМД, начиная от практически исключительно миопатического синдрома



без когнитивного дефицита и заканчивая интеллектуальным дефицитом при мышечно-церебральных синдромах, описанных многие десятилетия назад: ВМД Фукуямы (FCMD), болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (Muscle-Eye-Brain disease, МЕВ) и наиболее тяжелый – синдром Уолкера – Варбурга (Walker-Warburg, WWS) [5, 10, 11]. Данная группа соответствует предыдущей по распределению  $\alpha$ -дистрогликана в наружной мембране сарколеммы.

- **Мутации белка эндоплазматического ретикулама**

Единственная клинико-генетически однородная группа, включающая синдром ригидного позвоночника 1-го типа (rigid spine syndrome 1 – RSMD1), обусловленный мутацией в гене *SEPN1*, кодирующего селенопротеин N1. Этот белок расположен в саркоплазматическом ретикулуме, однако его роль до конца неясна. RSMD1 находится на границе между ВМД и врожденной миопатией по типу миопатии множественных центральных стержней [12].

- **Мутации белков ядерной оболочки**

Среди ВМД известно 2 типа нуклеопатий. ВМД вследствие мутаций в гене *LMNA* ламинов А/С (L-ВМД) является наиболее частой; другая ВМД, связанная с геном несприна 1 (*SYNE1*), встречается в исключительных случаях.

- **Мутации белка, вовлеченного в функционирование митохондрий**

Мегакопиальная ВМД была выделена много лет назад вследствие обнаружения морфологических ано-

малий и перераспределением митохондрий (центральное расщепление и скопление крупных митохондрий на периферии мышечных волокон). Она характеризуется дефицитом биосинтеза фосфатидилхолина (мутация холин-киназы  $\beta$ , ген *CHKB*), ответственного за нарушение работы митохондрий с вторичной митофагией [13].

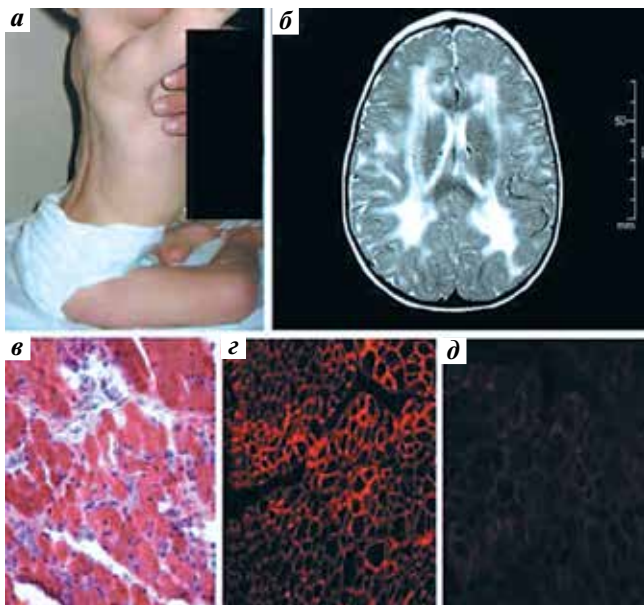
### Пять основных форм ВМД

#### Мерозин-негативная ВМД (MDC1A)

ВМД, сопровождаемая первичным дефицитом мерозина (рис. 2), – первая форма, охарактеризованная с точки зрения патологического белка, а затем – ответственного гена. Она расценивалась, как основная форма в связи со своей частой встречаемостью, достигающей 30–40 % идентифицированных случаев ВМД [14]. Современные эпидемиологические данные позиционируют ее на 3-е место в Европе с частотой встречаемости 10 % согласно недавнему исследованию Dubowitz Neuromuscular Center [7]. Она обусловлена мутацией гена *LAMA2* [на 6q22 хромосоме], кодирующего  $\alpha^2$ -цепь ламинина, одну из цепей, формирующих ламинин-2 (мерозин) [15]. Мерозин является гетеродимерным белком ЭЦМ и встречается в скелетной мышце, коже и миелине. Характер наследования – аутосомно-рецессивный.

**Клиническая картина** варьирует в зависимости от полного или частичного дефицита мерозина [16]. Форма, сопровождаемая полным дефицитом, встречается в раннем возрасте (до рождения или в первые недели после рождения) и является крайне тяжелой, сопровождаемая гипотонией, нарушением сосания и глотания, дыхательными расстройствами. Гипотония и мышечная слабость носят системный характер, с преобладанием в аксиальной и поясной мускулатуре, в мышцах проксимальных отделов конечностей. Приобретение постуральных навыков отсрочено и ограничивается лишь относительно стабильным положением сидя. Помимо этого наблюдают распространенные суставные ретракции, нарушение физиологических изгибов позвоночника с выраженным гиперлордозом и сколиозом, а также высокий риск вывиха бедра. В первую декаду персистирует и нарастает рестриктивная дыхательная недостаточность. Нарушения питания комплексного генеза (слабость сосания/жевания, дисфункция кишечной моторики, дыхательная заинтересованность, ортодонтная патология) сопутствуют нарушению роста, гипо- и амиотрофиям, присутствующим почти во всех случаях.

При частичном дефиците мерозина степень выраженности заболевания зависит от степени недостаточности белка. Между классической формой с полным дефицитом мерозина и более легкими формами, когда первые признаки могут обнаруживаться на 2-м десятилетии жизни, наблюдается разнообразие клинических форм. При умеренной степени выраженности



**Рис. 2. MDC1A:** а – фенотип ребенка 2 лет: гиперлордоз в положении сидя, выраженная слабость мышц передней стенки живота; б – МРТ головного мозга, аксиальный срез в T2: аномальный двусторонний гиперсигнал от белого вещества, распространяющийся от полушарий до субкортикальных зон; в – мышечный биоптат, окраска гематоксилин-эозином: признаки мышечной дистрофии с разнокалиберностью диаметра мышечных волокон, эндо- и перимизимальный фиброз и адипоз; г, д – нормальное содержание спектрина (г) и дефицит мерозина (д), выявляемое при ИГХ-исследовании

расстройства дыхания и питания отсутствуют или минимальны. Симптоматика может быть ошибочной с доминирующими признаками ригидности позвоночника или вовлеченности поясной мускулатуры, позволяя тем самым рассматривать ее, как мышечную дистрофию Эмери – Дрейфуса или поясную мышечную дистрофию.

Независимо от степени выраженности дефицита мерозина при МРТ головного мозга в режиме T2 и FLAIR наблюдается диффузный гиперсигнал от субтенториального белого вещества [17]. Примерно в 5 % случаев подобная «лейкопатия» ассоциирована с полимикрогририей/агририей затылочной области или гипоплазией ствола и/или мозжечка. Когнитивное развитие не страдает за исключением случаев с морфологической церебральной аномалией. В то же время эпилепсия (сложные парциальные приступы, сопровождаемые или не сопровождаемые генерализацией) является более частым осложнением, особенно в случаях частичного дефицита мерозина. Электронейромиография и вызванные потенциалы выявляют признаки вовлеченности миелина центральной или периферической нервной систем, будучи клинически мало- или асимптомными. Присутствие мерозина в базальной мембране влияет на проницаемость капилляров миелина. В редких случаях была описана сердечная вовлеченность в виде умеренной гипокинезии левого желудочка, развившейся в течение 10 лет.

**Диагностика** MDC1A основывается на клинической картине, постоянной и выраженной гиперКФКемии (более 4 норм) и измененного магнитно-резонансного (МР) сигнала головного мозга (очевидного позднее 6-месячного возраста). Исследование мышеч-

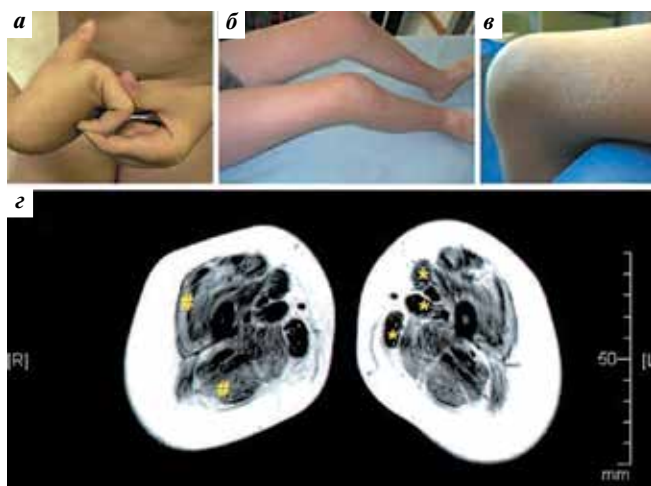
ного биоптата выявляет классические признаки мышечной дистрофии и позволяет анализировать мерозин при помощи ИГХ-методов или Western-blot – анализа, используя 2 различных антитела для идентификации 2 фрагментов по 80 и 300 кДа. Исследование мерозина может также проводиться в кожном биоптате. При ранних, тяжелых формах дефицит мерозина абсолютный; в иных случаях – в той или иной мере частичный. Частичный (вторичный) дефицит может также наблюдаться при дистрогликанопатиях. Во всех случаях определяющим является молекулярное исследование гена *LAMA2*.

#### **Болезнь Ульриха (UCMD)**

Симптомокомплекс, описанный Ульрихом в 1930 г., представляет самую тяжелую форму коллагенопатии скелетной мускулатуры (рис. 3). Это, определенно, самая распространенная форма в Европе, частота ее встречаемости составляет около 20 % всех ВМД, она занимает 2-е место после ВМД Фукуямы в Японии [7, 18]. UCMD сопряжена с дефицитом коллагена VI типа. Последний является белковым гетеротримером, обязательным для функционирования ЭЦМ скелетной мышцы и кожи и состоящий из 3 цепей, сопряженных с 3 генами: *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Миопатия Бетлема (Bethlem myopathy), обнаруживаемая у взрослых, – аллельная форма UCMD, связанная с коллагеном VI типа, вследствие мутации одного из указанных генов, и представляющая специфический клинический спектр между 2 данными миопатиями [19]. Мутации гена *COL6* могут быть доминантными или рецессивными, что осложняет диагностику и генетическое консультирование [20].

Классическая **клиническая картина** может быть охарактеризована как дистальная гиперэластичность суставов, контрастирующая с ретракциями проксимальных и аксиальных суставов, часто достаточно ранними и прогрессирующими [20, 21]. Гипотония и ретракции могут наблюдаться с момента рождения, вызывая тортиколиз, вывихи тазобедренных суставов, врожденный кифоз. На первом году жизни часто отмечается постуральная неустойчивость и гипотония.

Гиперэластичность связок затрагивает преимущественно межфаланговые суставы и лодыжки. Также поражаются кожные покровы в виде гиперкератоза, поверхностного фолликулита и келоидных рубцов. Нередко выраженность гиперэластичности суставов и кожи в первые 2 года жизни служит основанием для диагностирования у пациента синдрома Эллера – Данло. Прогрессирование заболевания характеризуется неизбежным нарастанием аксиальных и проксимальных ретракций с утратой навыка самостоятельного передвижения, ригидностью позвоночника с кифозом и прогрессирующим сколиозом (часто требующего хирургического лечения), ортодонтными нарушениями, тяжелой рестриктивной дыхательной недостаточностью, обычно нарастающей на 2-м десятилетии жизни



**Рис. 3.** UCMD: а – ретракции межфаланговых суставов; б – прогрессирующее, последовательное развитие ретракций мышц туловища, затем конечностей (сгибателей мышц бедер, голени и предплечий); в – тенденция к формированию гиперкератоза кожи с поверхностным фолликулитом; г – поперечный МРТ-срез мышц бедра в режиме T1: жировое замещение с преобладанием в задних и латеральных отделах, а также в дистальных отделах мышц (#); относительная сохраненность передне-медиальной группы мышц (портняжная мышца, внутренние прямые и передние мышцы)

и требующей использования неинвазивной вентиляции. В зависимости от сохранности приобретенных двигательных навыков предложено подразделять пациентов на 3 группы по степени тяжести: пациенты, которые уже никогда не смогут ходить; пациенты, которые поздно приобретут навыки ходьбы, но в дальнейшем их утратят; пациенты, сохраняющие способность самостоятельной ходьбы в течение 20 и более лет [20].

Большинство больных UCMD поздно приобретают навык ходьбы и в последующем теряют его в подростковом возрасте. Некоторые пациенты отличаются специфическим морфотипом: округлое лицо, оттопыренные уши, слабость нижних век. Миокард и ЦНС при данной форме не страдают.

**Диагноз UCMD** можно заподозрить при наличии специфической прогрессирующей симптоматики. В отличие от MDC1A уровни КФК остаются нормальными или слегка повышенными.

МРТ мышц служит хорошим подспорьем при миопатиях, связанных с коллагеном VI типа. Так, выявляется специфический паттерн поражения в вовлеченных мышцах [22, 23].

В мышечном биоптате обнаруживаются разной выраженности неспецифические миопатические признаки: от минимальных до очевидного дистрофического паттерна.

Отсутствие или значимое снижение коллагена VI типа при ИГХ-исследовании — четкие, но непостоянные маркеры диагноза. Лучшим материалом для анализа коллагена VI типа является культура фибробластов, позволяющая исследовать секрецию данной молекулы, *a priori* нарушенной при миопатиях, связанных с COL6 [19, 24]. В любом случае диагноз должен быть подтвержден при помощи генетического анализа. Наличие 3 вовлеченных генов, возможность доминантных и рецессивных мутаций для каждого из 3 генов затрудняют данный этап диагностики [20].

#### Вторичные дистрогликанопатии

Данную группу заболеваний, сведения о которых постепенно накапливаются в последние 10 лет, отличает высокая клиническая и генетическая гетерогенность (рис. 4). Относительная частота дистрогликанопатий в сравнении с другими ВМД постоянно нарастает. Так, они являются 2-й причиной ВМД в Европе с частотой 15 % [7]. Клиническая картина представляет собой разнообразие форм, начиная от мышечно-церебральных синдромов до «чистых» ВМД, а также включает поясные дистрофии разной степени выраженности и почти асимптомные гиперКФКемии [5, 12]. Общим звеном в патогенезе для всех перечисленных форм является нарушение гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана. Альфа- и  $\beta$ -дистрогликаны — высокогликозилированные белки, закодированные одним геном. В скелетной мышце они расположены в базальной мембране и сарколемме мышечного волокна соответственно. Они играют важнейшую роль в сборке белков клеточной мембраны (ди-

строфина и саркогликанов) и их взаимодействии с внеклеточным матриксом посредством мерозина [25, 26]. Дистрогликаны также экспрессируются в головном мозге и глазах, где они участвуют в морфогенезе и миграции нейронов.

**Диагностика** вторичных дистрогликанопатий основывается на выявлении снижения гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана с помощью ИГХ-методов и Western-blot-анализа. Сегодня в кодировании гликозилтрансферазы предполагается участие 16 генов. Первые 6 генов были открыты в 1998–2005 гг.: фукутин (ген *FKTN*) [27], O-манноза  $\beta$  1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза 1 (ген *POMGnT1*) [28], фукутинсвязанный белок (ген *FKRP*) [29], O-маннозил-трансфераза 1 (*POMT1*) [30], O-маннозил-трансфераза 2 (*POMT2*) [31], длинный белок (*LARGE*) [32]. В 2009–2012 гг. было обнаружено участие 10 новых генов в формах заболевания, характеризующихся церебральными мальформациями, а также в ВМД без вовлеченности ЦНС и в поясно-конечностных мышечных дистрофиях (limb-girdle muscle dystrophy, LGMD), например в случае гена *ISPD* [33]. В данном случае речь идет о следующих генах и белках: долихилфосфат маннозилтрансферазы 2 (DPM2) [34], долихилфосфат маннозилтрансферазы 3 (DPM3) [35], долихолкиназа (DOLK) [36], домен изопреноид-синтазы (*ISPD*) [33, 37, 38], гликозил-трансферазаподобный

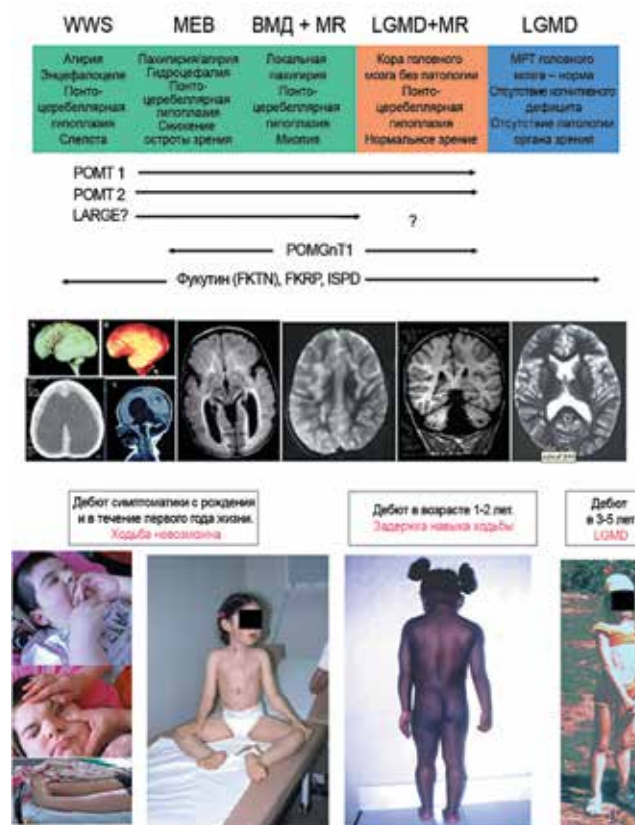


Рис. 4. Вторичные дистрогликанопатии. Клинический спектр мышечно-церебральных форм (WWS, MEB), ВМД с наличием или без когнитивного дефицита и LGMD



**Классификация дистрогликанопатий** на 7 групп была предложена группой исследователей под руководством F. Muntoni в 2007 г. на основании анализа 92 пациентов (табл. 2). Классификация основана на клинических критериях, миопатическом фенотипе (ВМД с дебютом до 6 мес или LGMD, манифестирующая после приобретения навыков ходьбы), а также выраженности ассоциированных структурных и функциональных церебральных аномалий [10]. Таким образом, были выделены: WWS и WWS-подобный синдром, соответствующие ВМД типа синдрома Уолкера – Варбурга (Walker-Warburg syndrome) с наиболее тяжелыми мальформациями большого мозга, мозжечка и глаз; МЕВ/FCMD-подобные синдромы, соответствующие ВМД типа болезни мышцы, глаза и головного мозга (Muscle-Eye-Brain) и болезни Фукуямы, для которых характерны менее тяжелые, чем в предыдущей группе, мальформации большого мозга, мозжечка и глаз, а некоторые дети способны отсроченно приобретать навыки ходьбы и произносить несколько слов; CMD–CRB, соответствующие специфическим ВМД с изолированным поражением мозжечка и когнитивным дефицитом; CMD–MR, соответствующие ВМД с интеллектуальным дефицитом в отсутствие морфологической церебральной аномалии, но с возможной микроцефалией и/или умеренной вовлеченностью белого вещества; CMD-по MR, соответствующие ВМД без когнитивных нарушений; LGMD–MR, объединяющие поясные дистрофии с интеллектуальной недостаточностью, порой сопровождаемой микроцефалией и/или умеренно выраженными аномалиями белого вещества; LGMD- по MR, соответствующая дистрофии поясов без интеллектуального дефицита и включающие LGMD2I и LGMD2L. OMIM упростило данную классификацию вторичных дистрогликанопатий до 3 фенотипов: тип А – ВМД с аномалиями головного мозга и глаз; тип В – ВМД с наличием ментальной задержки или без нее; тип С – мышечные дистрофии поясов (LGMD) с наличием ментальной задержки или без нее. Нумерация от 1 до 16 соответствует основным типам (А, В, С), характеризуя один из 16 известных генов и дополняя номенклатуру каждой группы.

Таблица 2. Клиническая классификация и основные характеристики вторичных дистрогликанопатий

Классификация Godfrey et al., 2007	Классификация OMIM	Церебральные мальформации	Мальформации мозжечка	Поражение глаз	Интеллектуальный дефицит	Тип миопатии
WWS и WWS-подобные	Тип А	Крайне тяжелые: – лиссэнцефалия – гидроцефалия – каллезные тельца	Крайне тяжелые: – гипоплазия – дисплазия + ствол мозга	Тяжелые: – врожденная катаракта – микрофтальмия – буфтальм	Тяжелый	ВМД
МЕВ/F-ВМД-подобные		Тяжелые: – пахигирия (фронтально-паритетальная) – полимикрогирия	Тяжелые: – гипоплазия – дисплазия +/- вовлеченность ствола мозга	Тяжелые и умеренные: – врожденная глаукома – прогрессирующая миопия – атрофия сетчатки – ювенильные катаракты	Тяжелый	ВМД
ВМД-CRB	Тип В	Нет	Тяжелые и умеренные: – церебеллярные кисты – гипоплазия – дисплазия	Нет	Тяжелый и умеренный	ВМД
ВМД-MR		Нет +/- умеренное поражение белого вещества	Нет	Нет	Тяжелый и умеренный: +/- микроцефалия	ВМД
ВМД-по MR		Нет	Нет	Нет	Нет	ВМД
LGMD-MR	Тип С	Нет +/- умеренное поражение белого вещества	Нет	Нет	Тяжелый и умеренный: +/- микроцефалия	LGMD
LGMD-по MR		Нет	Нет	Нет	Нет	LGMD

домен, содержащий белок 2 (*GTDC2*) [39], трансмембранный протеин 5 (*TMEM*) [40],  $\beta$ 1,3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза (*B3GALNT2*) [41],  $\beta$ 1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза 1 (*B3GNT1*) [42], GDP-манноза пирофосфориллаза В (*GMPPV*) [43], долихилфосфат маннозилтрансфераза 1 (*DPM1*) [44].

В случае дистрогликанопатий наследование мутаций происходит по аутосомно-рецессивному типу.

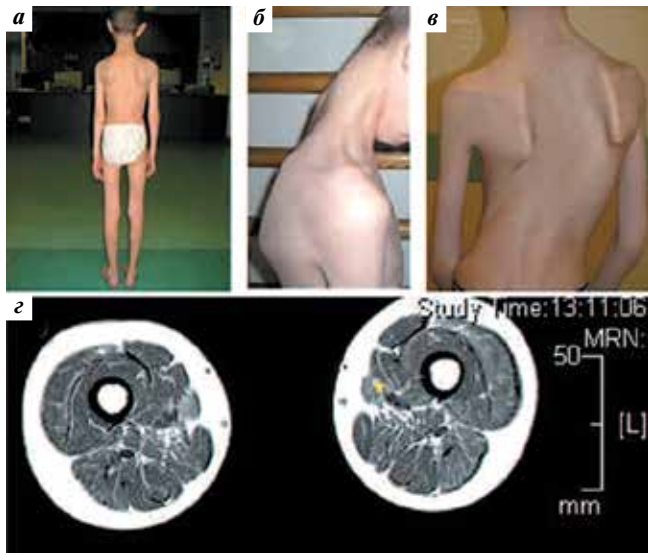
**Клиническая картина** вторичных дистрогликанопатий представлена широким спектром разнообразных форм. Они включают асимптомную гиперКФКемию, поясные дистрофии, «чистые» ВМД и мышечно-цере-



бральные симптомы (FCMD, MEB, WWS). Последние формы ассоциированы с разным уровнем аномалий нейрональной миграции (в частности, лиссэнцефалия 2-го типа), гидроцефалией, мальформациями ствола мозга и мозжечка, мальформациями глаза и, на втором плане, мышечной дистрофией. Первые мутации гликозилтрансфераз  $\alpha$ -дистрогликана были выявлены в случаях с крайне тяжелыми поражениями. Первоначально мутации конкретного гена связывали с четко определенным клиническим синдромом. Таким образом, были обнаружены мутации гена фукутина при ВМД Фукуямы [27]; *POMT1* или *POMT2* – при WWS [30, 31], *POMGnT1* – при MEB [28], *FKRP* – при MDC1C и *LARGE* – при MDC1D [29, 32]. Проведенные в последние десятилетия исследования показали, что большинство из 16 известных генов могут быть ответственны практически за все фенотипы в клиническом спектре [5, 10, 33]. Наиболее часто описываются гены *FKRP*, *FKTN* и *ISPD*. Эти гены также могут вовлекаться как при самых тяжелых формах ВМД, сочетающихся с церебральными или окулярными мальформациями (WWS, MEB), при ВМД с церебеллярными кистами или без вовлеченности ЦНС, так и при поясных формах ВМД (LGMD2I и LGMD2M), а также при почти изолированных гиперКФКемиях [10, 33, 45]. Общими для всех дистрогликанопатий являются преимущественно проксимальная вовлеченность мышц конечностей, гипертрофия мышц разной степени выраженности, диффузная или затрагивающая лишь некоторые группы мышц. Двигательный дефицит у этих пациентов медленно нарастает и сопряжен с суставными ретракциями, постуральными нарушениями вследствие ригидности позвоночника. Также характерна рестриктивная дыхательная недостаточность, в отдельных случаях достигающая тяжелой степени. Часто выявляется кардиомиопатия, которую следует исключать на каждом осмотре. Возраст дебюта варьирует от антенатального до взрослого периода, но в строгих рамках ВМД гипотония, затруднение развития двигательных навыков или психомоторики отмечаются на первом году жизни. Степень инвалидизации варьирует от ограниченной до тяжелой и связана скорее с энцефалопатией и эпилепсией, чем непосредственно с мышечным поражением. Некоторые дети приобретают навыки ходьбы, но в последующем их утрачивают (чаще в подростковом возрасте), в ряде случаев дети так никогда и не могут научиться ходить. Независимо от наличия церебральных мальформаций или вовлеченности белого вещества головного мозга, в большом проценте случаев отмечен когнитивный дефицит в виде психомоторной задержки, в последующем может развиваться интеллектуальный дефицит разной степени выраженности с эпилептическим синдромом или без него.

**Диагностика** данной формы ВМД у новорожденного должна осуществляться в случае сочетания ги-

потонии, мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, мышцах сгибателей шеи, туловища, наличия гипертрофии мышц (порой едва различимой), тенденции к формированию ретракций и особенно при наличии трудностей пробуждения. При этом уровень КФК высокий или крайне высокий. При подозрении на дистрогликанопатию рекомендовано проведение МР-исследования головного мозга. У новорожденных, а также в антенатальный период дистрогликанопатия в первую очередь может проявляться патологией ЦНС [40]. Три основных типа аномалий должны наводить на мысль о ВМД типа дистрогликанопатии: нарушение формирования извилин головного мозга в сочетании с лиссэнцефалией 2-го типа (уплощение коркового рисунка), аномалии супратенториального белого вещества и мальформации задней черепной ямки (мозжечковые кисты, гипоплазия/дисплазия моста и/или мозжечка). Данные мальформации могут быть более или менее диффузными или фокальными, изолированными или соединенными между собой. Специфического паттерна поражения, выявляемого при МРТ мышц, для данных форм ВМД не описано. Во всех случаях показана биопсия мышц, при которой выявляются разные по выраженности дистрофические изменения мышечных волокон (вариабельность размеров волокон с наличием атрофированных или гипертрофированных мышечных волокон, скопление ядер, некрозы, фиброз и эндо- и перимизиальный адипоз). ИГХ-исследования и результаты Western-blot-анализа позволяют провести оценку относительного дефицита  $\alpha$ -дистрогликана на фоне нарушений его гликозилирования. Речь может идти о трудно определяемом при ИГХ-исследовании частичном дефиците, который в лучшей степени определяется при помощи Western-blot-анализа, позволяющего количественно оценить содержание и размер белка. Также возможно определение более или менее значимого вторичного дефицита мерозина. Полученные данные, наряду с результатами биопсии, МРТ головного мозга и клинической картиной позволяют поставить вопрос о диагнозе дистрогликанопатии. Последним этапом в подтверждении и уточнении диагноза является выявление мутации в каждой аллели одного из 16 заинтересованных генов. Согласно самым последним работам, наиболее часто исследуются следующие гены (в порядке снижения значимости): *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP* и *ISPD* [11, 43], а также *FKTN* – у пациентов японского или азиатского происхождения [18]. Наличие или отсутствие, а также тип церебральной аномалии может, в свою очередь, подсказать, какой ген или гены следует изучить в первую очередь [10, 11]. До последнего времени генетический анализ был возможен лишь в 50 % случаев дистрогликанопатий (исследовались 6 известных на тот момент генов). Выявление 10 новых



**Рис. 5. RSMD1:** а – общая фенотипическая субтильность и астеничность, контрастирующие с относительно сохраненными двигательными возможностями; б – характерное нарастание ригидности позвоночника на шейно-грудном уровне; в – быстро прогрессирующий латеральный сколиоз; г – МРТ мышцы, поперечный срез в режиме T1, выявляющая селективную вовлеченность портняжной мышцы (\*)

генов должно увеличить продуктивность данного диагностического этапа.

#### **ВМД с синдромом ригидного позвоночника 1-го типа (RSMD1)**

ВМД с синдромом ригидного позвоночника – группа ВМД, очерченная клинически и генетически (рис. 5). Она характеризуется дефицитом селенопротеина N1 вследствие мутации в гене *SEPNI* [12]. Селенопротеин N1 – белок, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, чьи функции до конца не ясны. Предполагают, что он играет роль в защите клетки от оксидативного стресса. В противоположность сугубо специфичной клинической картине гистоморфологические характеристики мышцы могут отличаться значительным разнообразием и сближают эту группу ВМД с врожденными миопатиями. Типично наличие изменений, характерных для миопатии множественных центральных стержней [12]. Термин «селенопатия» часто используется для объединения этих разнообразных гистоморфологических форм, имеющих схожий клинический фенотип, в контексте мутаций гена *SEPNI*. Тип наследования в данном случае – аутомно-рецессивный.

**Клиническая картина**, проявляющаяся в первое десятилетие жизни, обычно однотипна и характеризуется селективной и прогрессирующей ригидностью позвоночного столба и типичной патологией дыхательной системы [46, 47]. Гипотония и мышечная слабость преобладают в мышцах туловища, шеи и спины, наблюдаются уже с первого года жизни, но не препятствуют нормальному развитию двигательных навыков или в отдельных случаях приводят к небольшой задержке

в их освоении. Контрактуры суставов на данном этапе отсутствуют. В первые годы жизни слабость мышц шеи и спины значительно усугубляется и в возрасте 3–12 лет может стать причиной практически полной неподвижности вследствие ретракции параспинальных мышц-разгибателей. Пациенты не могут опустить на грудь голову, фиксированную в состоянии переразгибания. Это сопровождается гиперлордозом поясничного отдела с латеральным сколиозом и нарушением физиологического положения тазовых костей. Одновременно с этим проявляется специфическая дыхательная патология, неожиданная для пациентов с сохраненными навыками ходьбы. Дыхательные нарушения связаны с цилиндрической формой грудной клетки и гипотрофией дыхательных мышц, что приводит к слабости диафрагмы и проявляется центральной ночной гиповентиляцией. В отсутствие вспомогательной ночной вентиляции дневная гиперкапния может приводить к цефалгиям, когнитивным нарушениям, вторичной сердечной недостаточности и даже летальному исходу. В течение первого года жизни наблюдают диффузные амиотрофии, контрастирующие с практически сохраненной мышечной силой, особенно в дистальных отделах. При этом существует паттерн распределения мышечной слабости и развития амиотрофий: вовлечение преимущественно аксиальной мускулатуры (поясов), мышц, приводящих бедро и портняжную мышцу; в дальнейшем присоединяется вовлеченность внутренней группы мышц бедра. Типичны также умеренная слабость мышц лица и гнусавый («носовой») оттенок голоса.

**Диагностика** заболевания основывается в первую очередь на специфической клинической картине, наблюдаемой на протяжении нескольких лет: выраженная ригидность позвоночника, значимая рестриктивная дыхательная патология с вовлечением диафрагмы, диффузные амиотрофии, контрастирующие с относительно сохраненной двигательной функцией [46, 47]. Синдром ригидного позвоночника – клинически гетерогенный симптомокомплекс, наблюдаемый при разных мышечных патологиях (ВМД, врожденные миопатии, мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса, ламинопатии и др.). При этом ВМД с ригидным позвоночником 1-го типа представляет собой избирательную цервика-аксиальную вовлеченность без существенных контрактур в конечностях, которые при других формах достаточно типичны. Для RSMD1 не характерна вовлеченность ЦНС или кардиомиопатия. Уровень КФК остается нормальным или слегка повышенным. В отличие от болезни Ульриха при данной форме МРТ мышц показывает характерное распределение изменений: отсутствие или минимальная вовлеченность заднелатеральной группы мышц бедер, в то время как в *m. sartorius*, не затронутой при болезни Ульриха, уже на ранних стадиях выявляются патологические изменения (см. рис. 5) [48]. При МРТ мышц всего тела

выявляется селективная атрофия грудино-ключично-сосцевидной мышцы [23]. В биоптате мышцы, особенно в первые годы жизни, не всегда обнаруживаются признаки мышечной дистрофии. В случаях обнаружения патоморфологические изменения носят неспецифический характер: признаки дистрофии с выраженным эндо- и перимизиальным фиброзом, особенно в параспинальных мышцах. Изменения могут соответствовать врожденной миопатии множественных центральных стержней, но также миопатии с врожденной диспропорцией калибра мышечных волокон, миопатии с тельцами Мэллори. Указанные гистологические различия обусловлены аллельными вариантами гена *SEPN1* при едином фенотипе. Специфический ИГХ-маркер для данной формы ВМД отсутствует. Подтверждение диагноза основывается исключительно на анализе гена *SEPN1* с выявлением патогенной мутации на каждом аллеле.

#### **ВМД с мутацией гена *LMNA* (L-ВМД)**

В 2008 г. идентифицирована форма ВМД (рис. 6), принадлежащая к ламинопатиям, вызванным мутацией гена *LMNA*, кодирующего ламины А/С [49]. Данные белки играют важную роль в построении ядерной оболочки посредством своей трехмерной структуры, а также в устройстве хроматина и регуляции транскрипции и репликации ДНК. Следствием мутаций ламин является разнообразие патологий, затрагивающих разные ткани изолированно или генерализованно (Emery-Dreifuss muscular dystrophy – EDMD1 и EDMD3, LGMD1B, CMD1A, SMT2B1, синдромы липодистрофий, синдромы раннего старения) [50, 51]. ВМД, связанные с патологией ламин А/С, – самые тяжелые формы из клинического спектра ламинопатий скелетной мышцы. Все описанные на сегодняшний день L-ВМД связаны с доминантными мутациями *de novo* гена *LMNA*.

**Клиническая картина** представлена 2 формами в зависимости от выраженности симптомов [49–51]. В слу-



**Рис. 6. L-ВМД:** ВМД вследствие мутации гена *LMNA*. Определяется характерная «свисающая голова», гиперлордоз и уплощение грудной клетки

чае самой тяжелой формы симптомы болезни наблюдаются с рождения с минимальным набором спонтанных движений и крайне ограниченными поструральными и двигательными навыками. У другой группы пациентов заболевание манифестирует на 1-м или 2-м году жизни. Первоначально наблюдается формирование поструральных и двигательных навыков практически как у здорового ребенка данного возраста: появляется способность держать голову, сидеть, а в некоторых случаях – самостоятельная ходьба. На 1–2-м годах жизни у детей появляется выраженная слабость мышц шеи по типу «свисающей головы». Они не способны вертикально удерживать голову и ползать, но могут садиться и ходить. Течение заболевания – медленно прогрессирующее на протяжении первой декады жизни и проявляется нарастающей слабостью аксиальной мускулатуры с гиперлордозом поясничного отдела, проксимальной слабостью верхних конечностей и дистальной слабостью в ногах. Развивается ригидность позвоночника, ассоциированная с суставными ретракциями преимущественно в нижних конечностях, в частности ахилловых сухожилий. В отличие от классической формы мышечной дистрофии Эмери – Дрейфуса при L-ВМД локтевые суставы остаются сохраненными. Во всех случаях наблюдают прогрессирующую рестриктивную дыхательную недостаточность и уплощенную за счет гипотрофии мышц грудную клетку. Применение продолжительной вспомогательной дыхательной вентиляции обязательно с 2-летнего возраста при тяжелых, неонатальных формах и в течение первых 2 десятилетий жизни при более мягких формах по типу «свисающей головы». Поражение миокарда встречается редко и наблюдается у детей первых лет жизни с тяжелой формой заболевания. В первую очередь речь идет о нарушениях ритма и внезапной сердечной смерти, описанных у детей раннего возраста. Как и при других мышечных ламинопатиях, существует высокий риск манифестации сердечной патологии по мере прогрессирования заболевания в первые десятилетия жизни (нарушения ритма и проводимости, кардиомиопатия), что требует динамического контроля. У пациентов с L-ВМД часто наблюдается диффузное отсутствие подкожной жировой ткани в рамках липоатрофии, обнаруживаемой при МРТ-исследовании. Ни в одном из описанных случаев в статусе нет признаков поражения ЦНС. Единственный описанный случай с локально повышенным, неспецифическим МР-сигналом белого вещества мозга был асимптомным [52].

**Диагноз** L-ВМД можно предположить при наличии специфической клинической картины: неонатальная форма с практически полной обездвиженностью или синдром «свисающей головы» в первые 2 года жизни. Повышение КФК достаточно вариабельно, но, как правило, в пределах 3–4 норм [49]. МРТ всего тела у детей с тяжелой неонатальной формой L-ВМД выявляет жировую инфильтрацию и диффузную атрофию, затрагивающую поясничные мышцы, мышцы

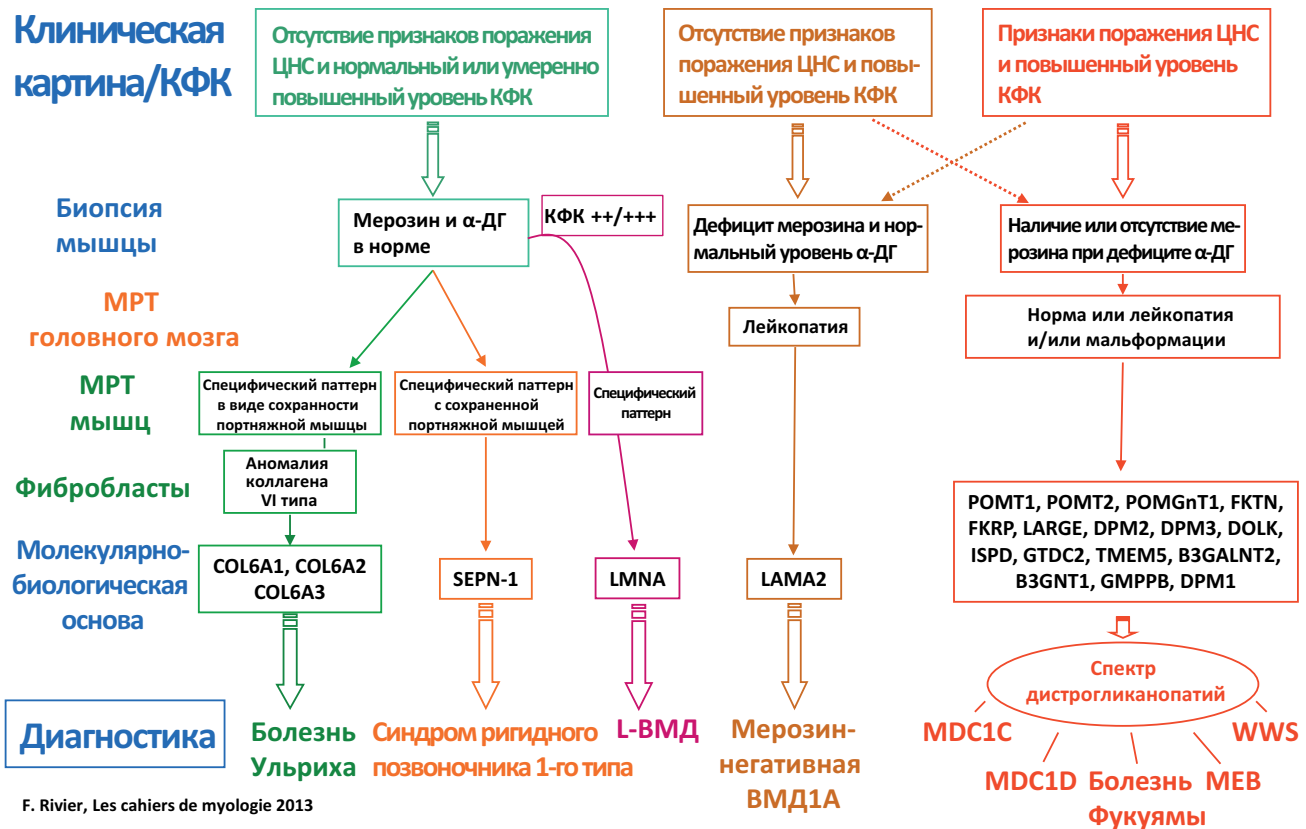


Рис. 7. Диагностический алгоритм при ВМД. Цветные стрелки соответствуют изображенным на рис. 1 белкам

предплечья, шеи и головы. При менее тяжелых формах обнаруживается специфичный для ламинопатий паттерн поражения в нижних конечностях, затрагивающий латеральные широкие мышцы бедра, медиальные головки икроножных мышц [23, 53]. Патогистологическое исследование приблизительно в 50 % случаев выявляет признаки дистрофии, а в остальных случаях изменения минимальны или отсутствуют. ИГХ-исследование ламин А/С не помогает в постановке диагноза. Уровень мерозина и коллагена VI типа в норме; возможно непостоянное выявление  $\alpha$ -дистрогликана и аномальных скоплений кальпаина-3. Недавно описана семья, в которой 2 детей страдают L-ВМД, связанной с доминантной мутацией с типом трансмиссии зародышевым мозаицизмом. Выявление повторных случаев болезни в 1 семейной группе (фратрии) с наличием близкородственного брака предполагает ауто-сомно-рецессивный тип наследования [54]. Диагноз L-ВМД должен быть подтвержден обнаружением патогенной мутации в гене *LMNA*.

### Стратегия постановки диагноза

Разнообразие форм ВМД требует разработки тщательного диагностического алгоритма (рис. 7). Знание «красных флажков» и клинических особенностей разных форм ВМД обязательно для выбора верного диагностического алгоритма, позволяющего не только

подтвердить диагноз ВМД, но и уточнить его тип и молекулярный механизм развития. Знание течения заболевания также необходимо для диагностики ВМД. Некоторые клинические признаки или данные лабораторно-инструментальных исследований (включая полученные в ходе МРТ или мышечной биопсии) могут определяться или видоизменяться на протяжении нескольких лет и становятся информативными лишь спустя годы. В связи с тем, что симптомы, позволяющие заподозрить ВМД (гипотония, задержка приобретения постуральных и двигательных навыков, нарушения акта сосания и глотания, дыхательная патология, ортопедические расстройства и др.), характерны и для других нервно-мышечных заболеваний, рекомендуется проводить дифференциальный диагноз целого ряда патологических состояний: врожденная болезнь Штейнерта, детские спинальные амиотрофии, врожденные миастенические синдромы, болезнь Помпе, врожденные миопатии, перекрестные с ВМД. Повышение уровня КФК при соответствующей клинической картине часто считается достаточным основанием для диагноза ВМД, однако такое сочетание может встречаться и при болезни Помпе, и в некоторых случаях спинальных амиотрофий (при уровне КФК не выше 1000 Ед/л).

Для диагностики ВМД при соответствующей клинической картине можно схематично выделить 3



основных алгоритма, основанных на использовании 2 рутинных показателей — наличия или отсутствия клинических признаков поражения ЦНС и уровня КФК.

**Отсутствие клинических признаков вовлеченности ЦНС при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК**

В данной ситуации следует рассматривать 2 основных диагноза: болезнь Ульриха или синдром ригидного позвоночника 1-го типа, при которых прогрессирование заболевания проявляется в первую очередь нарастанием ограничения подвижности позвоночного столба. Гиперэластичность в дистальных отделах, контрастирующая с нарастающими ретракциями основных суставов конечностей, ориентирует в сторону болезни Ульриха. Преобладание поражения шейно-грудного отдела позвоночника характерно для RSMD1. Наличие L-ВМД также не следует упускать из виду, однако, как правило, в случае последнего диагноза уровень КФК должен быть значимо повышен. МРТ мышц выявляет разный паттерн поражения при всех упомянутых диагнозах, и проводить исследование рекомендуется до биопсии, несмотря даже на то, что на ранних стадиях результаты могут быть неинформативными. Выбор и необходимость биопсии мышцы или кожи следует обсуждать перед проведением молекулярного исследования. В случае соответствия клинической картины и данных МРТ болезни Ульриха, рекомендовано проведение биопсии кожи для исследования секреции коллагена VI типа в культуре фибробластов, которое более показательнее, чем анализ биоптата мышцы. Данный этап диагностики является обязательным в связи с трудностями анализа и интерпретации 3 известных сегодня генов *COL6* [20]. В случае если клиническая картина соответствует диагнозу RSMD1 или L-ВМД, анализ генов *SEPN* и *LMNA* может быть проведен без мышечной биопсии, особенно если МРТ подтверждает данные клинической картины.

**Отсутствие клинических признаков поражения ЦНС при значимом повышении уровня КФК**

В этом случае в первую очередь необходимо исключить MDC1A или, что встречается существенно

реже, дистрогликанопатию и ламинопатию. Для MDC1A характерно очень раннее развитие амиотрофий. Напротив, при дистрогликанопатиях наблюдают умеренную гипертрофию мышц, в частности икроножных. Очень раннее развитие акинезии или более позднее появление «свисающей головы» типично для L-ВМД. В подобной ситуации в обязательном порядке следует проводить биопсию мышцы с целью анализа мерозина и  $\alpha$ -дистрогликана. Выбор молекулярного исследования определяется результатами данного анализа. Несмотря на отсутствие симптомов вовлеченности ЦНС, для исключения лейкопатии и/или мальформаций (коры или мозжечка), которые могут протекать асимптомно, особенно у грудничков, в большинстве случаев необходимо проводить МРТ головного мозга. При подозрении на тяжелую форму ламинопатии (L-ВМД) целесообразно МРТ-исследование мышц.

**Поражение ЦНС при значимом повышении уровня КФК**

Наиболее вероятный диагноз в данном случае — дистрогликанопатия. Некоторые случаи MDC1A могут также включать симптомы поражения ЦНС (когнитивные нарушения, эпилепсия). В указанных случаях целесообразно проводить МРТ головного мозга. Если результаты биопсии мышц соответствуют дистрогликанопатии, следует последовательно проводить анализ генов, вовлеченных в развитие вторичных дистрогликанопатий.

Кардиологическое обследование и оценку дыхательной системы при ВМД следует проводить регулярно не только в рамках оценки динамики заболевания, но и на диагностическом этапе. Наличие кардиомиопатии в большей степени соответствует дистрогликанопатии или ламинопатии (L-ВМД). Нарушения ритма сердца и/или проводимости, чаще отсроченных по сравнению с первыми признаками заболевания, характерны для ламинопатий. Данные нарушения требуют систематического контроля в ходе прогрессирования L-ВМД. В случае RSMD1 наблюдается тяжелое и специфическое поражение дыхательной системы в виде слабости диафрагмы и центрального апноэ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sparks S., Quijano-Roy S., Harper A. et al. Congenital muscular dystrophy overview in: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. Gene reviews. 1993–2001.
2. Muntoni F., Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord* 2004;14(10):635–49.
3. Sparks S.E., Escolar D.M. Congenital muscular dystrophies. *Handb Clin Neurol* 2011;101:47–9.
4. Mercuri E., Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2012;72(1):9–17.
5. Godfrey C., Foley A.R., Clement E. et al. Dystroglycanopathies: coming into focus. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21(3):278–85.
6. Mathews K.D., Stephan C.M., Laubenthal K. et al. Myoglobinuria and muscle pain are common in patients with limb-girdle muscular dystrophy 21. *Neurology* 2011;76(2):194–5.
7. Clement E.M., Feng L., Mein R. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord* 2012;22(6):522–7.
8. Hayashi Y.K., Chou F.L., Engvall E. Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. *Nat Genet* 1998;19(1):94–7.
9. Hara Y., Balci-Hayta B., Yoshida-Moriguchi T. A dystroglycan mutation associated with limb-

- girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364(10):939–46.
10. Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130(10):2725–35.
  11. Mercuri E., Messina S., Bruno C. et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: a population study. *Neurology* 2009;72(21):1802–9.
  12. Ferreiro A., Quijano-Roy S., Pichereau C. et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimimic disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):739–49.
  13. Mitsuhashi S., Ohkuma A., Talim B. et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet* 2011;88(6):845–51.
  14. Tomé F.M., Evangelista T., Leclerc A. et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III* 1994;317(4):351–7.
  15. Helbling-Leclerc A., Zhan X., Topaloglu H. et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (*LAMA2*) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 1995;11(2):216–8.
  16. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H. et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with *LAMA2* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20(4):241–50.
  17. Lamer S., Carlier R.Y., Pinard J.M. et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. *Radiology* 1998;206(3):811–6.
  18. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69(10):1035–42.
  19. Allamand V., Briñas L., Richard P. et al. ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? *Skelet Muscle* 2011;1:30.
  20. Briñas L., Richard P., Quijano-Roy S. et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 2010;68(4):511–20.
  21. Nadeau A., Kinali M., Main M. et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2009;73(1):25–31.
  22. Mercuri E., Lampe A., Allsop J. et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):303–10.
  23. Quijano-Roy S., Avila-Smirnow D., Carlier R.Y. et al. Whole body muscle MRI protocol: pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012;22.
  24. Hicks D., Lampe A.K., Barresi R. et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology* 2008;70(14):1192–9.
  25. Moore C.J., Winder S.J. The inside and out of dystroglycan post-translational modification. *Neuromuscul Disord* 2012;22(11):959–65.
  26. Wells L. The o-mannosylation pathway: glycosyltransferases and proteins implicated in congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem* 2013;288(10):6930–5.
  27. Kobayashi K., Nakahori Y., Miyake M. et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*, 1998;394(6691):388–92.
  28. Yoshida A., Kobayashi K., Manya H. et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, *POMGnT1*. *Dev Cell* 2001;1(5):717–24.
  29. Brockington M., Blake D.J., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1198–209.
  30. Beltrán-Valero de Bernabé D., Currier S., Steinbrecher A. et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;71(5):1033–43.
  31. van Reeuwijk J., Janssen M., van den Elzen C. et al. *POMT2* mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*. 2005 Dec;42(12):907–12.
  32. Longman C., Brockington M., Torelli S. et al. Mutations in the human *LARGE* gene cause *MDC1D*, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003;12(21):2853–61.
  33. Cirak S., Foley A.R., Herrmann R. et al. *ISPD* gene mutations are a common cause of congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 2013;136(Pt1):269–81.
  34. Barone R., Aiello C., Race V. et al. *DPM2*-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol* 2012;72(4):550–8.
  35. Lefeber D.J., de Brouwer A.P., Morava E. et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to *DOLK* mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PloS Genet* 2011;7(12).
  36. Lefeber D.J., Schönberger J., Morava E. et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit *DPM3* bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet* 2009;85(1):76–86.
  37. Willer T., Lee H., Lommel M. et al. *ISPD* loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nat Genet* 2012;44(5):575–80.
  38. Roscioli T., Kamsteeg E.J., Buysse K. et al. Mutations in *ISPD* cause Walker-Warburg syndrome and defective glycosylation of alpha-dystroglycan. *Nat Genet*. 2012;44(5):581–5.
  39. Manzini M.C., Tambunan D.E., Hill R.S. et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify *GTDC2* mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;91(3):541–7.
  40. Vuillaumier-Barrot S., Bouchet-Séraphin C., Chelbi M. et al. Identification of mutations in *TMEM5* and *ISPD* as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1135–43.
  41. Stevens E., Carss K.J., Cirak S. et al. Mutations in *B3GALNT2* cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013;92(3):354–65.
  42. Buysse K., Riemersma M., Powell G. et al. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (*B3GnT1*) cause Walker-Warburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2013;22(9):1746–54.
  43. Carss K.J., Stevens E., Foley A.R. et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):29–41.
  44. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A. et al. Congenital disorder of glycosylation due to *DPM1* mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3):345–51.
  45. Vuillaumier-Barrot S., Quijano-Roy S., Bouchet-Seraphin C. et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009;19(3):182–8.
  46. Schara U., Kress W., Bönnemann C.G. et al. The phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):224–30.
  47. Scoto M., Cirak S., Mein R. et al. *SEPN1*-related myopathies: clinical course in a large cohort of patients. *Neurology* 2011;76(24):2973–8.
  48. Mercuri E., Pichiechio A., Allsop J. et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(2):433–40.
  49. Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bönnemann C.G. et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64(2):177–86.
  50. Ben Yaou et al. *Les Cahiers de myologie*. 2010(3) :24–33.
  51. Bonne G., Quijano-Roy S. Emery–Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1367–76.

52. Hattori A., Komaki H., Kawatani M. et al. A novel mutation in the *LMNA* gene causes congenital muscular dystrophy with dropped head and brain involvement. *Neuromuscul Disord* 2012;22(2):149–51.

53. Mercuri E., Clements E., Offiah A. et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement in muscular dystrophies with rigidity of the spine. *Ann Neurol* 2010;67(2):201–8.

54. Makri S., Clarke N.F., Richard P. et al. Germinal mosaicism for *LMNA* mimics autosomal recessive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(1):26–8.

## Книжная новинка

### «Наследственная патология органа зрения» О.В. Хлебниковой, Е.Л. Дадали (под редакцией академика РАМН Е.К. Гинтера)



В книге ведущих научных сотрудников ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН «Наследственные заболевания органа зрения» О.В. Хлебниковой, Е.Л. Дадали (под редакцией академика РАМН Е.К. Гинтера) представлен обзор всей наследственной патологии органа зрения, основанный на серии собственных наблюдений авторов и мировом опыте. Дано четкое определение моногенной офтальмопатологии, отражены ее основные эпидемиологические показатели. Впервые публикуются современные представления об этиологии, клинике, диагностике, новых возможностях профилактики всех наследственных заболеваний глаз. Подробно разобраны этиологические причины, проведено детальное описание клинических и параклинических признаков отдельных клинико-генетических единиц патологии. Основываясь на данных клинико-генетических корреляций, авторы разработали алгоритмы ДНК-диагностики наиболее тяжелых форм наследственных заболеваний глаз. Атлас клинических форм наследственных заболеваний глаз дополнен указателем наследственных заболеваний глаз по признакам, что позволяет начинающим специалистам установить клинико-генетическую форму заболевания.

Для удобства поиска клинико-генетического варианта наследственных заболеваний органа зрения материал объединен на основании преимущественной топографии поражения различных структур глаза. Выделено девять основных групп моногенных заболеваний и врожденных пороков развития

отдельных структур глаза: придаточного аппарата глаза, глазного яблока, роговицы, хрусталика, сосудистой оболочки, сетчатки, зрительного нерва, а также наследственные глаукомы.

Издание будет интересно широкому кругу специалистов: офтальмологам, врачам-генетикам, биологам, – и может стать новым образовательным проектом для врачей в рамках глобальной инициативы по профилактике слепоты ВОЗ и Международного агентства по профилактике слепоты – «Видение 2020: право на зрение».

**Книгу можно заказать и приобрести в издательстве «Авторская академия»,  
по электронной почте [smirnova-ov@yandex.ru](mailto:smirnova-ov@yandex.ru)  
или по телефону 8(985)170-38-74**