

Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена–Мебууса

Н.А. Шнайдер¹, Т.Я. Николаева², Е.Н. Бороева³, Г.М. Пшенникова², Н.В. Лугинов⁴, Ю.С. Панина¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

²ФГАУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России;

³ГБУ «Республиканская больница № 1 – национальный центр медицины»;

⁴ГБУ «Республиканская больница № 2 – центр экстренной медицинской помощи», Якутск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASchnaider@yandex.ru

В статье рассматриваются современные подходы к клинико-лабораторной диагностике конечностно-поясной мышечной дистрофии с акцентом на аутосомно-доминантные формы заболевания. Авторами представлено собственное клиническое наблюдение случая с поздней диагностикой пельвиофemorальной формы конечностно-поясной мышечной дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования у пациентки 37 лет.

Ключевые слова: нервно-мышечные болезни, мышечная дистрофия Эрба, конечностно-поясная мышечная дистрофия, прогрессирующая мышечная дистрофия, миотилинопатия, ламинопатия, кавеолинопатия, генетика человека, кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография мышц

Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: Leyden–Möbius pelvifemoral form

N.A. Shnyder¹, T. Ya. Nikolayeva², E.N. Boroeva³, G.M. Pshennikova², N.V. Luginov⁴, Yu.S. Panina¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education of Russia;

³National Medicine Center, Republican Hospital One;

⁴Emergency Medical Care Center, Republican Hospital Two, Yakutsk

The paper considers current approaches to the clinical laboratory diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy with emphasis on its autosomal dominant forms. The authors describe their clinical observation of a case of late diagnosis of the pelvifemoral form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy in a 37-year-old patient.

Key words: neuromuscular disorder, Erb's muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, progressive muscular dystrophy, myotilinopathy, laminopathy, caveolinopathy, human genetics, cardiomyopathy, muscle magnetic resonance imaging

Дефиниция

Конечностно-поясная мышечная дистрофия (КПМД, limb-girdle muscular dystrophy – LGMD) также известна как мышечная дистрофия Эрба (Erb's muscular dystrophy). По своей сути, КПМД (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – G 71.0) – это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний мышц со сходным фенотипом (мышечной слабостью вследствие генерализованного поражения проксимальных мышц конечностей с медленно прогрессирующим темпом развития заболевания) [1, 2].

В настоящее время показано, что развитие КПМД может быть обусловлено генетически детерминированными дефектами различных клеточных компонентов, в том числе внеклеточного матрикса [3], клеточных мембран и ассоциированных белков (саркогликанов, кавеолина-3, дисферина, интегринов) [4–6], клеточных ферментов (калпаина-3) [7], органелл или функ-

ции саркомера (телетонина, миотилина, титина) [8–10], а также ядерных белков (ламинонов) [11, 12]. Группа наследственных нейромышечных болезней, входящих в группу КПМД, подразделяется на формы с аутосомно-рецессивным (АР) и аутосомно-доминантным (АД) типом наследования. В последние годы показаны многочисленные аллельные ассоциации в различных генах, связанных с развитием КПМД. Открытие причинных генных мутаций различных клинических форм КПМД в течение последнего десятилетия позволяет улучшить понимание патогенеза нарушений функций мышц и вселяет надежду на то, что достижения медицинской генетики помогут найти пути патогенетического лечения. Однако на сегодняшний день молекулярно-генетическое тестирование причинных генных мутаций КПМД в подавляющем большинстве случаев доступно лишь в коммерческих или научно-исследовательских лабораториях.

Краткая история

Мышечная дистрофия, вероятно, была известна древним египтянам, о чем свидетельствуют резные надписи на стенах пирамид (около 2500 г. до н.э.). В 1852 г. Е. Мегуон описал характерный фенотип у некоторых своих пациентов, что, возможно, было первым описанием либо КПМД, либо доброкачественной Х-сцепленной мышечной дистрофии [13]. Позже G.V.A. Duchenne описал наиболее известную форму мышечной дистрофии у детей, которая носит его имя – прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. E. Leyden (1876 г.) и P.J. Möbius (1879 г.) независимо друг от друга описали пельвиофemorальную мышечную дистрофию [14, 15]. В 1884 г. W.H. Erb описал мышечную дистрофию с преобладанием поражения плечелопаточных мышц [16]. Следует отметить, что термины «мышечная дистрофия» и «мышечная атрофия» долгое время были взаимозаменяемыми, однако в 1891 г. W.H. Erb ввел понятие мышечной дистрофии как наследственного дегенеративного заболевания мышц [17]. Эта дефиниция сохраняется и в настоящее время. В 1935 г. S. Nevin сообщил о клиническом наблюдении доброкачественного течения КПМД у отца и сына, предположив АД-тип наследования заболевания [18]. В последующие годы клинические формы мышечной дистрофии не изменились, и традиционно рассматриваются как подтипы КПМД.

В XX в. отмечено увеличение числа описаний случаев КПМД с поражением верхних и нижних конечностей. Наибольший интерес в этом аспекте вызывают наблюдения 123 случаев КПМД из Дании [19] и 60 семей с мышечной дистрофией из Северной Ирландии [20, 21]. Исследователи впервые попытались выделить КПМД из числа других клинических форм мышечной дистрофии на основании клинических, генетических, электрофизиологических и гистологических исследований. J.N. Walton и F.J. Nattrass, исследовав 105 пациентов с мышечной дистрофией с северо-востока Англии, предложили новую классификацию КПМД, которая широко применялась в клинической практике до 1995 г. [22]. Они объединили пельвиофemorальную (Лейдена–Мебиуса) и плечелопаточную (Эрба) формы заболевания взрослых в мышечную дистрофию с поздним дебютом, используя термин КПМД, чтобы отделить эту группу мышечной дистрофии от Х-сцепленной и плечелопаточнолицевой мышечных дистрофий. Такой подход был обусловлен тем, что «их наблюдения не выявили каких-либо существенных различий в истории развития заболевания и типе наследования в этих случаях, которые могли быть связаны с излюбленным поражением мышц и возрастом дебюта» [23, 24]. Классификация КПМД претерпела революционные изменения в связи с бурным развитием молекулярной генетики. Последняя классификация, предложенная в ходе рабочего совещания экспертов в 1995 г., основана на клинических и молекулярных ха-

рактеристиках различных форм заболевания. В соответствии с ней КПМД подразделяются на случаи с АД-типом наследования (КПМД 1 типа) и с АР-типом наследования (КПМД 2 типа) [25]. Оба типа имеют подтипы, список которых продолжает расширяться [26].

Патофизиология

Дефекты белков, функция которых нарушается при различных клинических формах КПМД, могут наблюдаться на уровне различных путей реализации биологической функции мышц [27]. Эти дефекты могут быть разделены на группы в зависимости от клеточ-

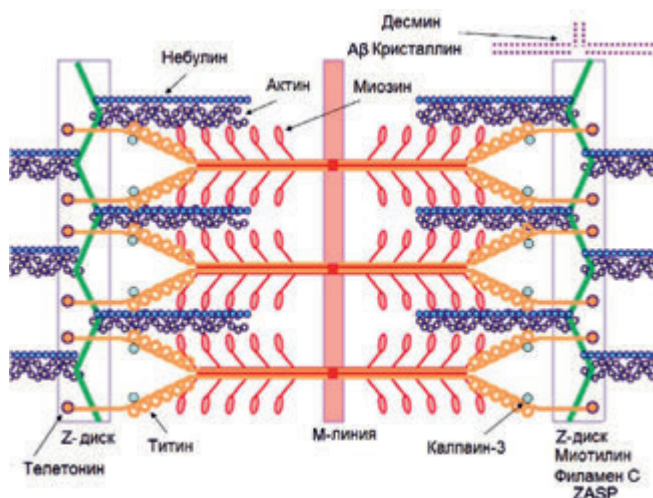


Рис. 1. Схема саркомера с мечеными молекулярными компонентами, которые вызывают КПМД или миофибриллярные миопатии. Мутации генов актина и небулина могут быть причинами врожденной немалиновой миопатии, а мутации гена миозина – семейной гипертрофической кардиомиопатии (иллюстрация д-ра F. Schoeni-Affoher, университет Фрайберга, Швейцария; адаптирована авторами)

ной локализации. К ним относятся белки, связанные с сарколеммой (рис. 1), белки, связанные с сократительным аппаратом мышечной клетки, и различные ферменты, участвующие в мышечной функции. Однако, несмотря на первичный дефект, для многих клинических форм КПМД точный механизм, приводящий к развитию дистрофического фенотипа, до настоящего времени не выяснен. Следует отметить, что для различных форм КПМД характерно нарушение различных конкретных функций белков или ферментов мышечной ткани.

Эпидемиология

Средняя частота встречаемости всех форм КПМД составляет около 5–70 случаев на 1 млн населения (варьирует в ряде стран). Распространенность тех или иных клинических форм КПМД неодинакова и зависит от этнической группы и географического региона [28–30]. По данным исследований зарубежных авторов,

основанных на иммунохимических исследованиях и генетическом тестировании, КПМД 2А типа — наиболее распространенная форма заболевания: 8–26 % всех КПМД. В некоторых популяциях встречается только одна клиническая форма КПМД (например, на острове Реюньон, в Стране Басков), с очень высокой распространенностью (до 48–69 случаев на 1 млн) [31]. КПМД 2В типа также довольно распространенная форма заболевания, составляющая 3–19 % всех случаев КПМД. В то же время КПМД 2I типа, наиболее распространенная в некоторых регионах Северной Европы (Дания, Англия), за их пределами встречается реже и составляет не более 3–8 % всех случаев КПМД [32].

Саркогликанопатии (КПМД 2С – КПМД 2F) относятся к распространенным причинам развития КПМД, достигая 3–18 % (с высокой частотой тяжелых случаев заболевания) [33, 34]. Как и при других формах КПМД, различные саркогликанопатии неравномерно представлены в различных популяциях (в одних популяциях описаны все 4 формы саркогликанопатий, в других — описан лишь 1 тип мутации), что, вероятно, связано с феноменом «родоначальника» и инбридингом (кровным родством) среди населения отдельных этнических групп или географических изолятов. КПМД 2С типа распространена в Тунисе, КПМД 2D типа — в Европе, США и Бразилии. Кроме того, в Бразилии часто встречаются КПМД 2Е и КПМД 2F типов [35, 36]. В целом КПМД 2D типа (α -саркогликанопатия) встречается в 2 раза чаще, чем КПМД 2С (γ -саркогликанопатия) и КПМД 2Е (β -саркогликанопатия) [37], а КПМД 2F типа (δ -саркогликанопатия) — самая редкая клиническая форма заболевания [38]. Все врожденные мышечные дистрофии могут иметь КПМД-подобный фенотип, при этом в базе данных ОМIM зарегистрированы лишь 4 врожденные формы КПМД (КПМД 2I, КПМД 2K, КПМД 2M и КПМД 2N) [39]. Случаи КПМД описаны у представителей всех рас и этнических групп. Как АД, так и АР-формы КПМД с одинаковой частотой встречаются у обоих полов (без гендерных различий).

Клиника АД-форм КПМД

Возраст дебюта КПМД варьирует в зависимости от типа наследуемой мутации. Кроме того, возраст дебюта может варьировать и в семьях с одной и той же причинной генной мутацией. Первые клинические симптомы КПМД появляются в возрасте от 1 до 50 лет, а у некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно (неполная пенетрантность). Наиболее часто КПМД дебютирует в конце 1-го или 2-го десятилетия жизни (реже в среднем возрасте). Заболевание встречается у индивидуумов мужского и женского пола. Характерно вовлечение в патологический процесс мышц плечевого и тазового поясов, тяжелая инвалидизация пациентов развивается в течение 20–30 лет от дебюта заболевания. Псевдогипертрофии мышц и/или контрактуры наблюдаются редко. В целом АД-формы КПМД встречаются

намного реже, чем АР-формы, и составляют не более 10 % всех случаев. У пациентов с АД-типом наследования КПМД заболевание имеет более позднее начало и медленный темп прогрессирования, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови не столь велико по сравнению с больными с АР-формами КПМД (табл. 1).

Для КПМД 1А типа (миотилинопатия) характерен дебют от подросткового возраста до 60–70 лет с мышечной слабости дистальных отделов нижних конечностей, с частыми падениями (возможен также дебют с поражения как дистальных, так и проксимальных отделов нижних конечностей или с поражения только проксимальных отделов) [40]. Прогрессирование заболевания с нарастанием выраженности мышечных гипотрофий и мышечной слабостью характерно для всех пациентов с поражением проксимальных и дистальных отделов конечностей. Характерно медленно прогрессирующее течение с нарушением способности к самостоятельному передвижению на поздних стадиях развития заболевания или (реже) с развитием дыхательной недостаточности. Возможно появление заметной дизартрии. Частота встречаемости кардиомиопатии или аритмии достигает 50 % случаев. Более чем в половине случаев развивается дистальная невропатия, которая служит причиной слабости дистальных отделов мышц нижних конечностей.

КПМД 1В типа (ламинопатия, аллельные формы с АД-типом наследования мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса) характеризуется более ранним дебютом — с детства (младше 10 лет) до 30–35 лет. Заболевание медленно прогрессирует, приводя к появлению мышечной слабости дистальных отделов конечностей. Возможны присоединение мышечной слабости на уровне дистальных отделов и вовлечение в патологический процесс мышц лица на поздних стадиях развития заболевания. Поражение миокарда, включая дилатационную кардиомиопатию, атриовентрикулярную блокаду и желудочковые аритмии, дебютирует в возрасте 30–50 лет и встречается у 2/3 пациентов [41–44].

КПМД 1С типа (кавеолинопатия) характеризуется дебютом в 1-й или 2-й декаде жизни, но может возникнуть и у молодых взрослых [45]. Начинается заболевание, как правило, с проксимальной мышечной слабости, реже — с дистальной мышечной слабости. Темп прогрессирования варьирует от медленного до умеренного и может быть различным даже у больных членов одной семьи. Реже у пациентов с КПМД 1С типа на первый план выступают мышечные боли (миалгии) и судороги пораженных мышц (крампи) без явной мышечной слабости. Описаны пациенты с повышенным уровнем КФК без проксимальной мышечной слабости, но с миалгией и крампи, слабостью дистальных отделов, гипертрофической кардиомиопатией. Другие пациенты имеют проксимальную слабость мышц, мышечные гипертрофии или миалгии [46].

КПМД 1D типа встречается очень редко (OMIM 603511). Характерен дебют в зрелом возрасте с проксимальной мышечной слабости. Темп прогрессирования заболевания – медленный. Может присутствовать дизартрия [47].

КПМД 1E типа (дилатационная кардиомиопатия с нарушением сердечной проводимости и мышечной дистрофией, OMIM 602067) также является редкой клинической формой (описана одна большая семья). Начало заболевания – в раннем взрослом возрасте с проксимальной мышечной слабости. Темп прогрессирования – медленный. Нарушения сердечного ритма и кардиомиопатия отмечаются у всех пациентов, начиная с 1–2-го десятилетия после появления мышечной слабости. Может привести к внезапной сердечной смерти [48].

КПМД 1F типа – редкое заболевание (описана одна большая семья), дебют variabelен – от первого года жизни до середины 5-го десятилетия. Характерно раннее появление слабости проксимальных отделов мышц конечностей с вовлечением дистальных отделов по мере прогрессирования заболевания. Пациенты

Таблица 1. АД-формы КПМД: клиническая характеристика (E. Pegoraro, E.P. Hoffman, 2012)

Клиническая форма	Возраст дебюта (средний)	Признаки заболевания		Поздние симптомы
		Симптомы	Проявления	
Миотилинопатия (КПМД 1A типа)	18–40 лет	Проксимальная мышечная слабость	Уплотнение ахиллова сухожилия Дизартрия, речь с носовым оттенком голоса (50 %) Дисфагия Дыхательная недостаточность	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1B типа	От новорожденных до взрослых; ~1/2 случаев с дебютом в детском возрасте	Проксимальная слабость нижних конечностей	–	Негрубые контрактуры коленных суставов Аритмия и другие сердечные осложнения (25–45 лет) Внезапная смерть
Кавеолинопатия (КПМД 1C типа)	~5 лет	Крампи Умеренная проксимальная мышечная слабость Мышечная ригидность Мышечная боль, индуцированная физическими упражнениями	Гипертрофия икроножных мышц	–
КПМД 1D типа	< 25 лет	Нарушения сердечной проводимости, проксимальная мышечная слабость	–	Все индивидуумы наблюдаются амбулаторно
КПМД 1E типа	18–40 лет	Прогрессирующая проксимальная или дистальная мышечная слабость нижних конечностей с постепенным вовлечением непораженных отделов	Негрубая контрактура голеностопного сустава описана у 1 пациента	Необходимость в инвалидной коляске возникает в возрасте 45–62 лет
КПМД 1F типа	1–58 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних и верхних конечностей	Сывороточная КФК (от нормы до 20-кратного повышения)	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1G типа	30–47 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Прогрессирующее ограничение сгибания пальцев кистей и стоп	Мышечная слабость проксимальных отделов верхних конечностей
КПМД 1H типа	16–50 лет (пик в возрасте 39 лет)	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Гипотрофия мышц тазового пояса с гипертрофией икроножных мышц	–

с ранним дебютом имеют быстрый темп прогрессирования заболевания; инвалидизация происходит к 20–30-летнему возрасту с возможностью передвижения только на инвалидной коляске. В патологический процесс могут вовлекаться мимические мышцы, дыхательная мускулатура, аксиальная мускулатура с вторичным формированием деформаций позвоночника [49].

КПМД 1G *muna* – редкое заболевание (описана одна семья), дебют в возрасте 30–40 лет со слабости мышц проксимальных отделов конечностей. Темп прогрессирования – медленный [50].

КПМД 1H *muna* – редкое заболевание (описана одна итальянская семья) [51]. Дебют заболевания либо с 4–5-го десятилетия жизни с медленно прогрессирующей мышечной слабости верхних и нижних конечностей, либо во 2–3-м десятилетии с гипертрофии икроножных мышц и/или мышечной слабости.

Дифференциальная диагностика

Особенности клинического течения, характерные для основных форм КПМД, полезно учитывать прежде всего при дифференциальной диагностике на ранних стадиях развития заболевания. Для КПМД 1A типа типичны дизартрия и дисфагия, может присутствовать мышечная слабость дистальных отделов конечностей. Для КПМД 1B типа характерны частые сердечные осложнения, включая кардиомиопатию и нарушение сердечного ритма, возможно наличие семейной истории случаев внезапной сердечной смерти; типичны респираторные осложнения и формирование контрактур [52]. При КПМД 1C типа дебют клинической симптоматики обычно отмечается в детском возрасте, пациенты жалуются на мышечные боли (миалгии) и судороги мышц (кramпи) без симптоматики явной мышечной слабости или при повышении уровня КФК в сыворотке крови.

Кроме того, необходимо дифференцировать АД-формы КПМП (КПМД 1-го типа) и AP-формы (КМПД 2-го типа). Так, для КПМД 2A типа наиболее характерны выраженные атрофии перилопаточных мышц, бицепсов, ягодичных мышц, мышц бедер; дебют заболевания может быть с поражения мышц ног и нарастающих расстройств ходьбы; типичны контрактуры (в этом случае необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения КПМД 1B типа, мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, миопатии Бетлема, недостаточности ламинина α -2). КПМД 2A типа служит частой причиной бессимптомного повышения уровня КФК в крови [53]. При КПМД 2B типа у пациентов возможны раннее развитие слабости и/или атрофии икроножных мышц (обнаруживается только при магнитно-резонансной томографии – МРТ), ходьба «на цыпочках» (пальцах стоп), переваливающаяся («утиная») походка, атрофия дистальных отделов бицепсов, относительная сохран-

ность перилопаточных и дельтовидных мышц; возможен, но нетипичен дебют в детском возрасте; характерен внезапный дебют в позднем подростковом возрасте или в начале 2-го десятилетия жизни; нередко таким пациентам ошибочно ставят диагноз полимиозита. Пациенты с КПМД 2C–2F типов могут иметь фенотип, напоминающий мышечную дистрофию Дюшенна и/или Беккера, с дополнительным вовлечением в патологический процесс окололопаточных мышц с формированием крыловидных лопаток; мышечные гипертрофии – обычное явление, особенно это касается икроножных мышц и мышц языка; психическое развитие в норме; у некоторых пациентов диагностируют кардиомиопатию; типичны респираторные осложнения [54, 55]. При КПМД 2G типа изначально возникает слабость большеберцовых мышц, что является причиной неустойчивости при ходьбе и частых падений, типичных для данного фенотипа КПМД [56]. При КПМД 2H типа возможны случаи позднего дебюта заболевания, медленный темп прогрессирования, отсутствие вовлечения в патологический процесс миокарда, хотя электрокардиография (ЭКГ) иногда выявляет умеренные изменения (эта форма КПМД очень редка, описаны случаи почти исключительно среди популяции гуттеритов – североамериканской колонии анабаптистов, в настоящее время достигающей 42 тыс. человек) [57]. КПМД 2I типа имеет широкий спектр клинических симптомов с видимыми гипертрофиями мышц и кардиомиопатией (Дюшенна-подобный фенотип); типичны респираторные осложнения; отмечаются гипертрофия мышц языка, выраженная мышечная слабость и атрофии мышц плечевого пояса, мышц-сгибателей шеи, аксиальных мышц, что помогает в дифференциальной диагностике КПМД 2I и мышечной дистрофии Дюшенна [58]. КПМД 2J типа – тяжелая форма заболевания, описанная среди финского населения; характерно поражение дистальных мышц, страдающих по мере прогрессирования заболевания; нет слабости мышц лица [59]. КПМД 2K типа может дебютировать с глобальной задержки развития, включая задержку психомоторного, речевого развития; возможны умственная отсталость и микроцефалия.

Также необходимо дифференцировать КПМД и миофибрилярные миопатии (МФМ), которые чаще связаны с генетически детерминированным дефектом белка десмина. Относительная частота мутаций гена десмина не установлена, при этом десминопатия, вероятно, самая распространенная клиническая форма МФМ, а α - β -кристаллинопатия – наименее распространенное явление. Более чем у половины больных с МФМ причинная генная мутация неизвестна. Возраст дебюта варьирует от 7 до 77 лет (в среднем 54 года), за исключением больных с мутациями гена селенопротеина N, которые имеют дебют при рождении ребенка, и 1 описанного пациента с мута-

цией гена ламина и дебютом заболевания в возрасте 3 лет. Пациенты с десминопатией часто имеют развернутую клиническую симптоматику в раннем взрослом возрасте, а пациенты с миотилинопатией и филаминопатией – в возрасте старше 50 лет. Клинически эта группа заболеваний является гетерогенной, характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью проксимальных и дистальных мышц у большинства пациентов (в 25 % случаев отмечается только дистальная слабость, что в целом характерно для миотилинопатии, еще в 25 % случаев отмечается только проксимальная мышечная слабость, что характерно для филаминопатии). Важно помнить, что при МФМ возможен фенотип, типичный для КПМД, что требует проведения ДНК-диагностики и иммуногистохимического исследования пораженных мышц для уточнения клинического диагноза [60].

Необходимо дифференцировать КПМД и другие наследственные и приобретенные заболевания мышц, включая врожденную мышечную дистрофию, врожденные миопатии [61], мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, плечелопаточнолицевую мышечную дистрофию, дистрофинопатии, спинальную мышечную атрофию, первичный боковой амиотрофический склероз, метаболические миопатии (в том числе эндокринные), полиомиозит/дерматомиозит, хронические воспалительные миопатии, стероидиндуцированные миопатии, паранеопластическую миопатию при злокачественных новообразованиях, полиартриты, ревматоидный артрит, склеродермию.

Лабораторная диагностика

Больным с подозрением на КПМД показано исследование уровня КФК в сыворотке крови. Для АД-формы КПМД 1С типа характерно значительное повышение уровня КФК (в 5–25 раз выше нормы), все остальные АД-формы КПМД чаще имеют умеренное повышение уровня КФК – результаты исследования могут варьировать от нормы до 15-кратного повышения. При АР-формах КПМД возможно выявление чрезвычайно высокого уровня КФК. Саркогликанопатии (КПМД 2С–2F типов) и КПМД 2В типа характеризуются значительным по сравнению с нормой (10–150-кратным) повышением уровня КФК, тогда как другие АР-формы КПМД сопровождаются 3–80-кратным повышением. Для МФМ характерно «негрубое» повышение уровня КФК – до 7-кратного по отношению к норме [62, 63].

Молекулярно-генетическое тестирование в настоящее время доступно для детекции мутаций генов калпаина-3, кавеолина-3, дисферина, FKBP, ламина А/С и всех саркогликанов [64, 65]. Причинные генные мутации АД-форм КПМД представлены в табл. 2.

МРТ может помочь дифференцировать клинические формы КПМД [66]. Характерно гиперинтенсивное

изменение сигнала на T1-взвешенных режимах сканирования. У пациентов с КПМД 2I типа обычно выявляются самые значительные МРТ-изменения в задней и приводящей мышцах бедра, менее значительные изменения – в ягодичных и икроножных мышцах. Пациенты с КПМД 2А типа имеют существенные МРТ-изменения в задней и приводящих мышцах бедра, более легкие изменения – в портняжной мышце. У них также выявляют серьезное и избирательное поражение медиальной икроножной и камбаловидной мышц. Пациенты с КПМД 2В типа могут иметь варибельную МРТ-картину с признаками изменения магнитно-резонансного (МР) сигнала от икроножных и ягодичных мышц, а также передних и задних мышц бедра. При КПМД 2D типа МРТ-изменения передней группы мышц бедер более значительны по сравнению с задней поверхностью бедра [67].

Игольчатая электромиография (ЭМГ) и стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), включая исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным (СРВм) и сенсорным (СРВс) волокнам периферических нервов, проводятся всем пациентам с подозрением на КПМД, чтобы подтвердить или исключить миопатический характер поражения. Результаты ЭНМГ нормальны при КПМД, за исключением КПМД 1А типа (миотилинопатии), при кото-

Таблица 2. Молекулярная генетика АД-форм КПМД (E. Pegoraro, E.P. Hoffman, 2012)

Болезнь	Генетический символ (локус)	Хромосомный локус
КПМД 1А (миотилинопатия)	MYOT	5q31.2
КПМД 1В (ламинопатия)	LMNA	1q22
КПМД 1С (кавеолинопатия)	CAV3	3p25.3
КПМД 1D	DES	2q35
КПМД 1E	DNAJB6	7q36.3
КПМД 1F	Неизвестен	7q32.1-q32.2
КПМД 1G	Неизвестен	4q21
КПМД 1H	Неизвестен	3p25.1-p23

рой более чем в 50 % случаев развивается дистальная невропатия, служащая причиной слабости дистальных отделов мышц нижних конечностей; поэтому при ЭНМГ может выявляться умеренное снижение СРВс и СРВм. ЭМГ выявляет снижение амплитуды и продолжительности М-ответа, спонтанную активность (полифазные потенциалы), сдвиг гистограммы влево,

характерные для первично-мышечных заболеваний [68]. Аномальная спонтанная активность в виде фибрилляций и положительных острых волн, описанная в нескольких случаях КПМД, нетипична [69]. Если такие изменения выявляются при ЭМГ, врачу следует провести дифференциальную диагностику для исключения воспалительных миопатий (полимиозита) [70].

ЭКГ показана всем пациентам с КПМД, особенно с АД-типом наследования. В частности, при КПМД 1А и 1В типов вовлечение в патологический процесс миокарда отмечено в 50–65 % случаев. Кардиомиопатии и сердечные аритмии могут привести к клинически значимым и жизнеугрожающим осложнениям, включая синдром внезапной смерти. У пациентов с КПМД 1Е типа дилатационная кардиомиопатия и дефекты сердечной проводимости (аритмии) наряду с мышечной дистрофией относятся к ведущим клиническим проявлениям заболевания. При АР-формах КПМД кардиомиопатия наблюдается редко, за исключением КПМД 2G и 2I типов, при которых в 30–50 % случаев выявляется кардиомиопатия от легкой до умеренной степени тяжести [71]. Для пациентов с саркогликопатами (чаще всего с КПМД 2Е и 2F типов) кардиомиопатия остается значимой проблемой. При МФМ сердечные осложнения типичны (выявляются более чем в 50 % случаев), возможен дебют заболевания с кардиомиопатией или нарушения сердечной проводимости. Важно проведение ежегодного ЭКГ-скрининга и по возможности эхокардиографии (ЭхоКГ), особенно у пациентов с развернутой клиникой КПМД [72].

На развернутых стадиях КПМД с вовлечением аксиальной респираторной мускулатуры важен респираторный мониторинг [73, 74].

Биопсия пораженных мышц является наиболее важным методом диагностики КПМД [75]. В большинстве случаев КПМД при проведении рутинного гистохимического исследования выявляются характерные черты дистрофического поражения мышц, в том числе признаки дегенерации и регенерации мышечных волокон различной степени тяжести, изменение размера волокон с маленькими круглыми волокнами, фиброз эндомизия. Как перспективный метод определения характера поражения мышц рассматривается иммуногистохимическое исследование с применением специфических антител (например, антител к саркогликану, дисферлину, калпаину-3 и др.).

Пренатальная диагностика при вынашивании беременности с повышенным риском наследования заболевания возможна для некоторых клинических форм КПМД с помощью анализа ДНК, выделенной из клеток плода, полученных путем амниоцентеза в сроки гестации от 15 до 18 нед или биопсии хориона в сроки гестации от 10 до 12 нед. Причинная генная мутация у пострадавшего члена семьи должна быть определена до проведения пренатальной диагностики [76]. Предимплантационная генетическая диагности-

ка возможна для молодых семей, в которых причинные генные мутации, ответственные за развитие той или иной формы КПМД, уточнены у пострадавшего члена семьи (будущего отца или матери ребенка) в исследовательской лаборатории или клинически. Такой вид диагностики чаще используется в центрах (клиниках) экстракорпорального оплодотворения [77]. Оптимальное время для медикогенетического консультирования семьи, определения генетического риска, уточнения статуса носителя и обсуждения возможности и сроков проведения пренатальной диагностики – за 6–12 мес до наступления запланированной беременности. Проведение медикогенетического консультирования (обсуждения как потенциального риска для потомства, так и репродуктивного варианта) чрезвычайно важно для отягощенных по КПМД семей.

Лечение

Специфического (патогенетического) лечения, доступного и эффективного для любого из клинических форм КПМД, в настоящее время нет, однако интенсивная симптоматическая терапия необходима для сохранения функций пораженных мышц, снижения темпов прогрессирования заболевания и увеличения продолжительности жизни пациента. Важно проведение мер по профилактике и коррекции скелетных аномалий, таких как сколиоз и контрактуры крупных суставов конечностей, а также с целью сохранения способности пациента к самостоятельному передвижению. Агрессивное использование пассивного растяжения, общеукрепляющих средств, физиотерапии, механических приспособлений, таких как трости, ходунки, ортопедические стельки (инвалидные коляски – по мере необходимости), позволяют пациенту оставаться мобильным и независимым так долго, насколько это возможно. Важным моментом является контроль веса – соблюдение диеты и профилактика ожирения [78].

Профилактика и коррекция сердечных осложнений – другая составляющая ведения пациентов с КПМД. При серьезных нарушениях сердечного ритма должен быть своевременно решен вопрос об имплантации кардиостимулятора, особенно при КПМД 1В и 1Е типов. В случае присоединения дыхательной недостаточности, включая синдром апноэ сна, рекомендуется использование дыхательного оборудования (ViPAP-терапия и/или CPAP-терапия), это может помочь улучшить функцию дыхательных мышц и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Необходимо диспансерное наблюдение пациента у кардиолога и пульмонолога с комплексным обследованием пациента с КПМД по крайней мере 1 раз в год, особенно если больной имеет симптомы сердечной или дыхательной недостаточности. Во время каждого визита пациента с наследственной нейромышечной патологией к специалисту по плану диспансерного на-

блюдения необходимо контролировать состояние пораженных мышц и их функции, степень выраженности контрактур, степень тяжести сердечных и/или дыхательных осложнений, а также способность пациента выполнять действия в повседневной жизни [79].

Хирургическое вмешательство может потребоваться для профилактики и лечения прогрессирующего сколиоза позвоночника или выраженных контрактур суставов конечностей [80].

При составлении плана диспансерного наблюдения пациента с КПМД важен междисциплинарный (командный) подход с объединением усилий невролога (нейрогенетика), кардиолога, пульмонолога, ортопеда, физиотерапевта, реабилитолога, социального работника, психолога (по показаниям – психотерапевта), медицинского генетика. Такой подход обеспечит разработку лучших, индивидуальных терапевтических программ. Пациентам с КПМД необходимы социальная и эмоциональная поддержка, стимулирование, насколько это возможно, чувства социальной вовлеченности и удовлетворенности, чтобы уменьшить ощущение социальной изоляции, свойственное больным этой группы [81].

Генная терапия с использованием векторов на основе аденоассоциированных вирусов может стать жизнеспособным вариантом патогенетического лечения КПМД в будущем [82]. Предварительные данные исследований на животных моделях и у человека, в частности доставка полнометражного α -саркогликана с помощью аденоассоциированного вируса к *m. extensor digitorum brevis* у пациентов с КПМД 2D типа, имела положительный клинический эффект в течение 6 мес наблюдения в виде устойчивой экспрессии гена α -саркогликана у 2 из 3 пациентов. В результате вмешательства размер мышечных волокон увеличился. Авторами отмечено, что у пациентов с устойчивым клиническим эффектом не наблюдалось повышения в крови никаких нейтрализующих антител или выраженной реакции Т-клеточного иммунитета к аденоассоциированному вирусу [83].

Прогноз

Возраст летального исхода варьирует при различных клинических формах КПМД. При раннем дебюте заболевания (при врожденных формах) прогноз наиболее неблагоприятный. Эти пациенты могут стать инвалидами (передвигаться только на инвалидной коляске) в раннем подростковом возрасте и умирают от респираторных осложнений в позднем подростковом возрасте. Пациенты с медленно прогрессирующим типом течения КПМД способны самостоятельно передвигаться в сроки более чем 30 лет от дебюта заболевания, необходимость в инвалидной коляске появляется намного позже (в зрелом или пожилом возрасте). Некоторые пациенты-носители лабораторно подтвержденных причинных генных мутаций, от-

ветственных за развитие КПМД, имеют лишь незначительные нарушения мышечной силы [84].

Клинический случай. Больная Е., 37 лет, в сентябре 2012 г. консультирована на врачебном консилиуме на кафедре неврологии и психиатрии Северо-Восточного государственного университета им. М.К. Аммосова (Якутск) с участием специалистов кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. На момент проведения консилиума пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость мышц таза, поясницы, бедер, затруднения при ходьбе по прямой, значительное затруднение при ходьбе по лестнице, невозможность подъема из положения сидя на корточках в положение стоя без посторонней помощи, раскачивающуюся («утиную») походку с гипермобильностью в крупных суставах (тазобедренных, коленных), частые повторные падения и травматизацию мягких тканей конечностей и туловища, умеренную слабость мышц плечевого пояса с обеих сторон с затруднением самообслуживания в быту (сложности при одевании одежды с поднятыми вверх руками, проблемы при развешивании белья и т.п.).

Из анамнеза настоящего заболевания: дебют КПМД примерно с 10-летнего возраста, когда появилась заметная слабость мышц тазового пояса и бедер (пациентка испытывала трудности при выполнении нормативов на уроках физкультуры, особенно при приседании, беге, лазанье по шведской стенке или канату и т.д.). Заболевание постепенно, медленно, но неуклонно, прогрессировало: в течение последующих 10 лет присоединились сложности при подъеме по лестнице в пределах 1–2 этажей, постепенно нарастала выраженность гипотрофии мышц бедер и тазового пояса, стала изменяться походка. К возрасту 22–23 лет пациентка отметила значительное затруднение при приседании с невозможностью вставания из положения сидя на корточках в положение стоя без посторонней поддержки или опоры на окружающие предметы. Кроме того, при вставании из положения лежа появилась необходимость опоры на ложе, собственное тело (появились классические признаки феномена «лестницы Говерса»). В последующие годы появилась слабость мышц плечевого пояса, которая значительно усиливалась к концу дня при обычной физической нагрузке. К возрасту 32 лет значительно изменилась походка, которая стала раскачивающейся (по типу «утиной») с появлением гипермобильности в тазобедренных суставах, с формированием болей в мышцах нижней части спины и сколиоза груднопоясничного отдела позвоночника, участились случаи падения из-за нарушения равновесия на фоне прогрессирующей мышечной атрофии и мышечной слабости; увеличились сложности выполнения работ по дому (особенно при необходимости работы с поднятыми вверх руками), а также навыков самообслуживания (стирка, уборка по дому, мытье полов и т.п.).

В 2003 г. пациентка впервые освидетельствована специалистами медико-социальной экспертизы (МСЭ) г. Якутска (по месту жительства), установлена III группа инвалидности сроком на 1 год по поводу диагноза: болезнь Шарко—Мари—Тута. Диагноз был постановлен в 2003 г. зарубежным консультантом (профессором из Южной Кореи) в связи с выявлением при проведении стимуляционной ЭМГ умеренных невропатических изменений в виде снижения СРВс и СРВм на уровне дистальных отделов малоберцового и большеберцового нервов, хотя по данным игольчатой ЭМГ были выявлены характерные для первично-мышечных заболеваний снижение амплитуды и продолжительности М-ответа, спонтанная активность (полифазные потенциалы) и сдвиг гистограммы влево. Клинико-генеалогический анализ родословной пациентки и осмотр родственников пробанда I и II степени родства, проживающих в Якутии, консультантом не проводились. Через 2 года пациентка переосвидетельствована с установлением III группы инвалидности пожизненно (в период с 2005 по 2011 г. специалистами МСЭ повторно не осматривалась, несмотря на значительное ухудшение локомоторных функций и самообслуживания в течение последующих 7 лет).

В настоящее время пациентка работает врачом функциональной диагностики. Работает в основном в положении сидя за столом и диагностическим оборудованием, выполнение работы в положении стоя (при проведении диагностических тестов) затруднено. Пациентка испытывает значительные трудности по дороге на работу и с работы домой из-за мышечной слабости в нижних конечностях и нарушений локомоции, не может носить в руках груз весом более 0,5 кг и самостоятельно ходить в магазин за продуктами. В настоящее время, в возрасте 37 лет, в связи с выраженностью мышечной атрофии и нарушениями локомоторных функций, включая проблемы самообслуживания в быту, пациентке требуется переосвидетельствование специалистами МСЭ для усиления степени (группы) инвалидности и оформления карты реабилитации инвалида.

Наследственный анамнез по нейромышечной патологии отягощен по отцовской линии: аналогичный фенотип и течение заболевания у отца III, дядей III5 и III9, дедушки II2 и прабабушки I2 пробанда (рис. 2). Дебют заболевания с 10–12-летнего возраста у всех родственников пробанда, имеющих фенотип данного нейромышечного

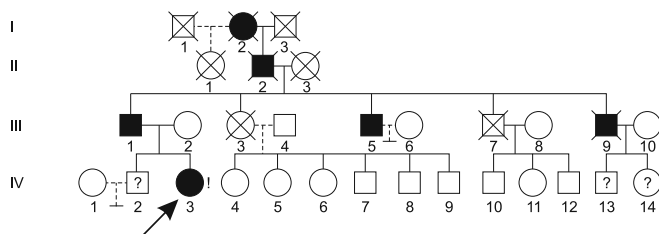


Рис. 2. Родословная пробанда Е., 37 лет (IV3), с КМПД

заболевания, течение заболевания медленно прогрессирующее. На момент проведения настоящего консилиума отец пробанда (III1), 64 года, испытывает значительные трудности с передвижением даже по дому из-за мышечной слабости и атрофии мышц проксимальных отделов нижних конечностей и тазового пояса, инвалид II группы. У дяди пробанда (III5), 61 год, течение заболевания более тяжелое, мужчина ходит по дому с трудом, но может вязать спицами (поражение мышц дистальных отделов конечностей незначительное), инвалид II группы, не работает. Второй дядя пробанда (III9), умер в возрасте 37 лет от острого панкреатита, имел сходный клинический фенотип наследственного нейромышечного заболевания. Дед пробанда по отцовской линии (II2) дожил до 80 лет, испытывая значительные сложности передвижения и самообслуживания из-за слабости мышц проксимальных отделов, преимущественно нижних конечностей, и тазового пояса, но клинически значимой слабости мышц стоп и кистей не отмечалось. Прабабушка пробанда (I2) страдала таким же заболеванием, причина смерти неизвестна.

Неврологический статус: состояние больной средней степени тяжести, сознание ясное, ориентирована, контактна, интеллект соответствует возрасту и образованию, общий фон настроения угнетен. Черепно-мозговые нервы: нарушений обоняния нет, фотореакции живые (прямая и содружественная) с обеих сторон, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет, расстройств чувствительности на лице не выявлено, незначительная слабость жевательной, щечной и круговой мышц рта, нарастающая при нагрузочных пробах, бульбарных нарушений нет (речь, фонация, глотание без клинически значимых расстройств). Двигательная сфера: выраженные диффузные мышечные гипотрофии мышц проксимальных отделов нижних конечностей (бедер), тазового пояса со сколиозом груднопоясничного отдела позвоночника (рис. 3), «миопатический» живот за счет слабости и гипотрофии косых мышц живота, гиперлордоз пояснично-крестцового отдела позвоночника, умеренные гипотрофии мышц плечевого пояса и мышц плеча, без асимметрии сторон. Мышечный тонус диффузно умеренно снижен, преимущественно на уровне проксимальных отделов нижних и верхних конечностей (бедер и плеч), без асимметрии сторон, гипермобильность в крупных суставах верхних и нижних конечностей из-за мышечных гипотрофий. Мышечная сила снижена до 3 баллов — на уровне проксимальных отделов нижних и верхних конечностей, до 4 баллов — на уровне дистальных отделов, без асимметрии сторон. При вставании из положения лежа с кушетки в положение стоя пациентка использует вспомогательные приемы по типу «лестницы Говерса» (для облегчения подъема с кушетки пациентка опирается на 4 дистальные точки: правой стопой о кушетку, левой голенью о край кушетки, правой и левой рукой о край кушетки, напряжения мышц бедер и тазового пояса не наблюдается из-за выраженности их дис-



Рис. 3. Поражение мышц конечностей и тазового пояса у пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, 2012): а—отмечается сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц тазового пояса с подчеркнутой талией, гипотрофия мышц бедер (в положении стоя пациентка фиксирует себя, опершись руками о бедра и прислонившись к кушетке для уменьшения неустойчивости); б—отмечаются гипотрофии мышц бедер и тазового пояса, миопатический живот с взбуханием передней брюшной стенки (для уменьшения неустойчивости в положении стоя пациентка фиксирует себя, прислонившись одной ногой о край кушетки)



Рис. 4. Исследование мышечной силы на уровне дистальных и проксимальных отделов верхних конечностей у пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, Г.М. Пиенниковой, 2012): а—мышечная сила дистальных отделов верхних конечностей (на примере разгибателей кисти) сохранена — пациентка оказывает достаточное сопротивление врачу во время проведения диагностической пробы; б—мышечная сила проксимальных отделов верхних конечностей (на примере сгибателей предплечья) снижена — пациентка не может оказать достаточного сопротивления врачу во время диагностической пробы, и ее предплечье разгибается (кроме того, показана фиксация пациентки для облегчения сохранения равновесия в положении сидя во время пробы — правой рукой пациентка фиксирует себя о край кушетки)

трофии и гипотонии). Присаживание на корточки пациентка не выполняет из-за выраженности мышечной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей и боязни упасть. Пальценосовую пробу выполняет без дефекта, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за выраженности мышечной слабости на уровне бедер и тазового пояса. Походка шаткая с раскачиванием таза, неустойчивая, с падением (при осмотре на коже голеней и бедер выявлены множественные подкожные гематомы различной давности, полученные при падении во время ходьбы). Чувствительная сфера: расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности не выявлено. Нарушения функции тазовых органов: запоры за счет выраженности гипотрофии и слабости мышц передней брюшной стенки (хронические, «привычные», гипотонические запоры).

Таким образом, с учетом жалоб, данных анамнеза развития заболевания, наследственного анамнеза, ре-

зобедренных суставов, хроническими гипотоническими запорами, спланхноптоз(?).

Впервые по рекомендации врачебного консилиума пациентке проведена МРТ мягких тканей тазового пояса и бедер (исследование выполнено по программе *Кnee general SE, TSE, TIRM*) в декабре 2012 г. На серии МР-томограмм получены изображения области таза и бедер с прицелом на мышечные структуры, визуализировано выраженное двустороннее замещение жировой тканью четырехглавых мышц бедер (прямой, латеральной широкой, промежуточной широкой и медиальной широкой мышц бедра), которое по степени тяжести несколько преобладало с левой стороны (рис. 6). Справа прослеживаются отдельные сохранившиеся пучки мышц в области промежуточной и латеральной широкой мышц бедра. Выявлена умеренная жировая дистрофия портняжных, большой и короткой приводящих мышц бедер, двуглавых мышц бедер. Структура тонких и длинных приводящих



Рис. 5. Внешний вид кистей (а), голеней и стоп (б) пациентки Е., 37 лет, с КПМД (фото Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаевой, 2012): отсутствуют характерные для болезни Шарко–Мари–Тута мышечные гипотрофии и деформации

зультатов исследования неврологического статуса, отсутствия характерных клинических признаков болезни Шарко–Мари–Тута, установленной пациентке ранее (рис. 5), был впервые выставлен клинический диагноз: КПМД, пельвиофemorальный вариант Лейдена–Мебиуса, семейная форма, АД-тип наследования, медленно прогрессирующий тип течения с выраженной дистрофией мышц бедер и тазового пояса и нарушением локомоторных функций II–III степени тяжести (со значительным нарушением самостоятельного передвижения и самообслуживания), умеренно выраженной дистрофией мышц плеч и плечевого пояса (с умеренным нарушением самообслуживания), вторичным сколиозом грудопоясничного отдела позвоночника I степени с хронической дорсалгией II степени тяжести, нестабильностью коленных и та-

мышц бедер интактна, без признаков жировой дистрофии. На уровне таза определяются умеренные жировые дистрофии малых и средних ягодичных мышц, пояснично-подвздошных мышц (рис. 7). Заключение: МРТ-признаки жировой дистрофии мышц тазовой области и бедер – значительной степени выраженности в области четырехглавых мышц бедер (больше слева), умеренной степени выраженности – в области портняжных, большой и короткой приводящих мышц бедер, двуглавых мышц бедер, малых и средних ягодичных мышц, пояснично-подвздошных мышц.

Пациентке впервые даны рекомендации по плану диспансеризации, реабилитации и лечению КПМД. Пациентка направлена на переосвидетельствование на МСЭ с целью усиления степени (группы) инвалидности

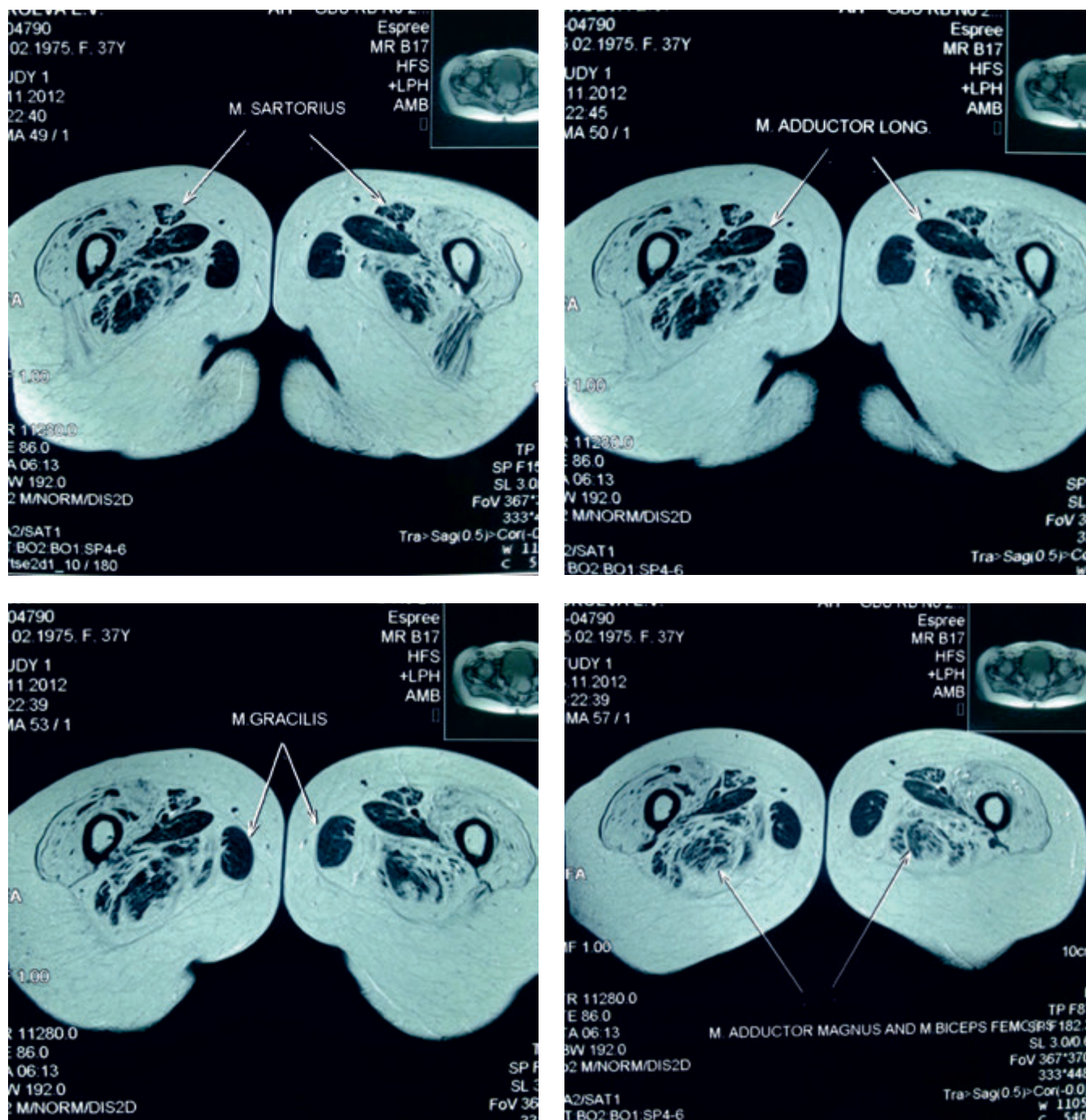


Рис. 6. МРТ мышц бедер пациентки Е., 37 лет, с КПМД (Н.В. Лугинов, 2012)

(выраженные нарушения локомоторных функций, нарушения самообслуживания) с заполнением карты реабилитации инвалида, включая выделение ортезов на коленные и тазобедренные суставы для уменьшения гипермобильности и снижения риска падений и травматизации, выделение ортопедических стелек для обуви с фиксацией внутреннего края стопы, подбор полужесткого пояско-корсета (для фиксации пояснично-крестцового отдела позвоночника во время ходьбы и длительного пребывания в положении сидя). В результате в настоящее время

пациентке установлена II группа инвалидности, положительно решен вопрос о выделении ортезов. Рекомендовано санаторно-курортное лечение 2 раза в год в местных санаториях (курортах) ортопедического или неврологического профиля, включая 4-камерные грязевые ванны (температура 36 °С), грязевые аппликации или гальвано-грязь на коленные и тазобедренные суставы (температура 36 °С), магнитотерапия на стопы и кисти, бальнеотерапия — углеводородные или жемчужные ванны с температурой воды 36,0–36,5 °С. Массаж мышц

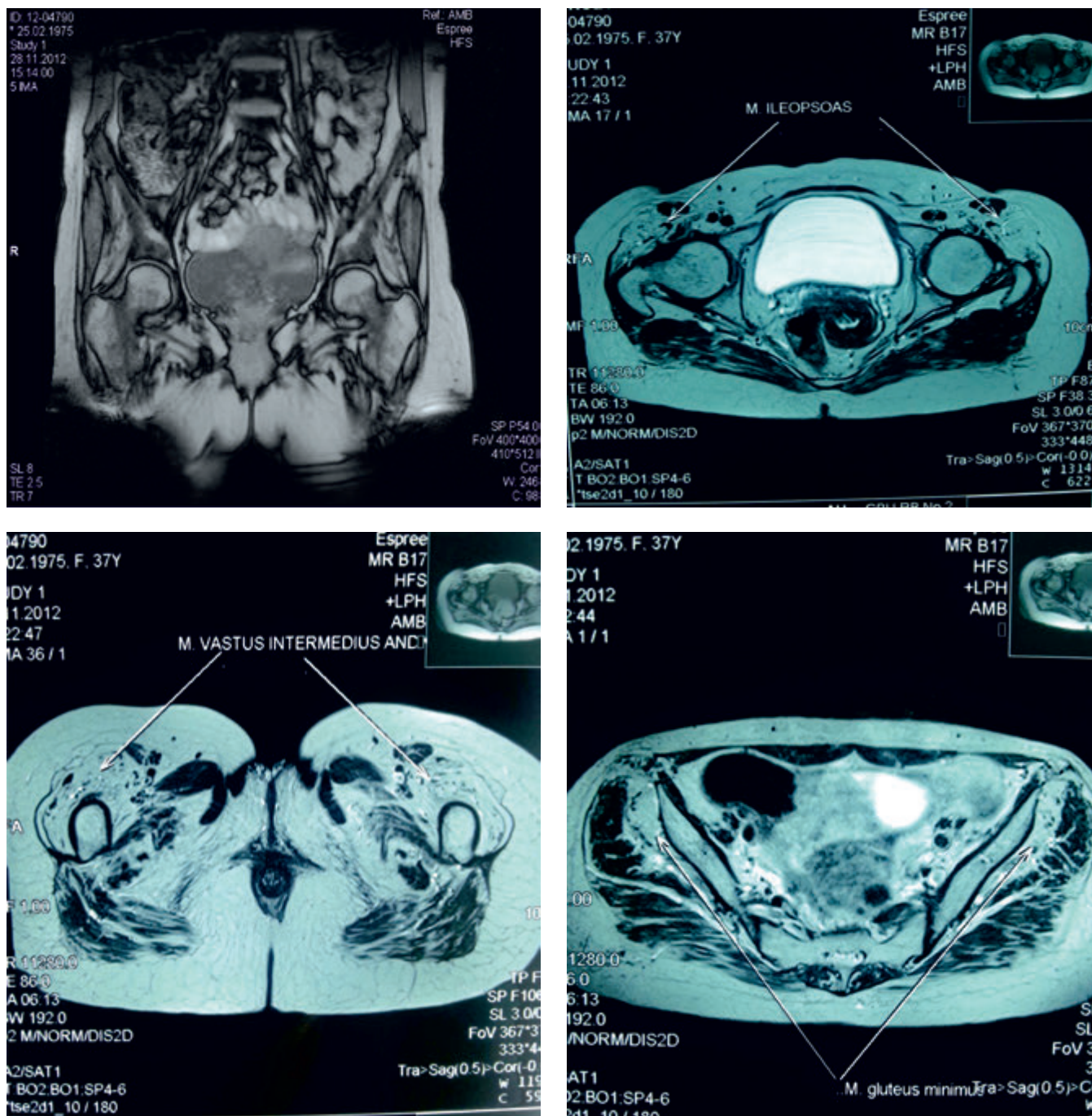


Рис. 7. МРТ мышц тазового пояса пациентки Е., 37 лет, с КПМД (Н.В. Лугинов, 2012)

конечностей и туловища не рекомендован ввиду прогрессирующего генетически детерминированного рабдомиолиза.

С учетом риска вовлечения в патологический процесс сердечной мышцы (миокарда) при КПМД пациентке рекомендовано проведение холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ в динамике – не реже 1 раза в 12 мес. Для уточнения степени активности рабдомиолиза рекомендовано лабораторное исследование (анализ крови на уровень КФК, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, уровень электролитов – кальция, калия, натрия),

УЗИ и МРТ мышц бедер. С учетом выраженности дистрофии мышц тазового пояса, включая мышцы передней брюшной стенки, пациентке рекомендовано УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в положении лежа и стоя для исключения спланхоптоза. Кроме того, пациентке рекомендовано проведение игольчатой ЭМГ мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей в динамике 1 раз в 12 мес, а также ЭМГ мышц лица (*m. masseter* и *m. buccalis*) с дифференциально-диагностической целью. Проведена коррекция плана лечения: рекомендованы повторные курсы приема препара-

тов коэнзима Q10, левокарнитина, янтарной кислоты под врачебным контролем в рамках диспансерного наблюдения у невролога по месту жительства.

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования с целью выявления причинной генной мутации, ответственной за наследование КПМД в семье пробанда. С учетом характера течения заболевания в семье пробанда, АД-типа наследования и характера изменений, выявленных при стимуляционной и игольчатой ЭМГ, МРТ мышц тазового пояса, медленно прогрессирующего темпа инвалидизации в течение 30 лет от дебюта заболевания, отсутствия псевдогипертрофий мышц и/или контрактур проводится дифференциальная диагностика для исключения КПМД IA типа (миотилинопатии), обусловленной мутацией гена MYOT на хромосоме 5q31.2.

Заключение

Пельвиофemorальный вариант КПМД (форма Лейдена–Мебиуса) является наиболее гетерогенным среди всех клинических форм КПМД. Примерно 60–70 % случаев имеют спорадический характер, в то время как всего несколько случаев описаны как семейные. Этот вариант характеризуется преимущественным симметричным или асимметричным поражением мышц тазового пояса. Возраст дебюта варьируется, чаще от 2 до 6-го десятилетия жизни. Темп прогрессирования заболевания

является переменной величиной, но большинство описанных в отечественной и зарубежной медицинской литературе клинических случаев свидетельствует о том, что прогрессирование заболевания идет медленно. В значительном числе случаев прогрессирование КПМД настолько медленное, что может возникнуть ошибочное представление о временной стабилизации состояния пациента. Инвалидизация пациентов наблюдается лишь на поздних сроках развития заболевания, обычно «негрубая», большинство пациентов продолжают с трудом, но самостоятельно, передвигаться даже в 70-летнем возрасте. Снижение интеллекта, значительное нарушение сердечной или дыхательной функции, как правило, не отмечаются. Выживаемость при пельвиофemorальном варианте КПМД высокая – большинство пациентов доживают до 70 лет. Уровень КФК в сыворотке крови варьирует от нормального до значительно повышенного.

Несмотря на редкость выявления КПМД с АД-типом наследования в популяции, практикующим врачам-неврологам следует помнить о «накоплении» случаев заболевания в отдельных регионах нашей страны, в частности в Республике Саха (Якутия). Среди современных методов дифференциальной диагностики КПМД большой интерес представляет МРТ мышц, которая может быть рекомендована для более широкого внедрения в практику специалиста в области нервно-мышечной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Bushby K.M. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314–23.
- Guglieri M., Straub V., Bushby K., Lochmüller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2008;21(5):576–84.
- Campbell K.P. Loss of three muscular dystrophies: disruption of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995;80:675–9.
- Angelini C., Fanin M., Freda P. et al. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999;52:176–9.
- Carbone I., Bruno C., Sotgia F. et al. Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia. *Neurology* 2000;54:1373–6.
- Bansal D., Miyake K., Vogel S.S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003;423(6936):168–72.
- Branca D. Calpain-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322(4):1098–104.
- Ferreiro A., Mezmezian M., Olivé M. et al. Telethonin-deficiency initially presenting as a congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):433–8.
- Garvey S.M., Liu Y., Miller S.E., Hauser M.A. Myotilin overexpression enhances myopathology in the LGMD1A mouse model. *Muscle Nerve* 2008;37(5):663–7.
- Hackman P., Vihola A., Haravuori H. et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):492–500.
- Astejada M.N., Goto K., Nagano A. et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol* 2007;26(3):159–64.
- Antoniades L., Eftychiou C., Kyriakides T. et al. Malignant mutation in the lamin A/C gene causing progressive conduction system disease and early sudden death in a family with mild form of limb-girdle muscular dystrophy. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19(1):1–7.
- Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscle. *Med Chir Trans* 1852:73–85.
- Leyden E. *Klinik der Rukenmarkskrankheiten*. Vol. 2. Berlin: Verlag A. Hirschwald, 1876:525–40.
- Mobius P.J. Über die hereditären nervenkrankheiten. *Volkmanns Samml Klin* 1879;171:1501–31.
- Erb W. Über die "juvenile form" der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie des Muskeln. *Dtsch Arch Klin Med* 1884;34:467–519.
- Erb W. *Dystrophia muscularis progressiva*. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. *Dtsch Z Nervenheit* 1891;1:13–94, 173–261.
- Nevin S. Two cases of muscular degeneration occurring in late adult life, with a review of the recorded cases of late progressive muscular dystrophy (late progressive myopathy). *Q J Med* 1936;17:51–68.
- Levison H. *Dystrophia musculorum progressiva*. Clinical and diagnostic criteria, inheritance. *Acta Psychiatry Scand* 1951;76:7–176.

20. Stevenson A.C. Muscular dystrophy in northern Ireland. I. An account of the condition in fifty-one families. *Ann Eugen (London)* 1953;18:50–93.
21. Stevenson A.C. Muscular dystrophy in northern Ireland. II. An account of nine additional families. *Ann Hum Genet* 1955;19:15964.
22. Walton J.N., Natrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954;77:170–231.
23. Bradley W.G. The limb-girdle syndrome. In: Vinken P.J., Bruyn G.W., editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 40. Diseases of muscle. Part I. Amsterdam: North-Holland Publ, 1979:433–469.
24. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при Х-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатолог педиатр* 2011;(1):63–78.
25. Bushby K.M. Diagnostic criteria of the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995; 5:71–4.
26. Penttilä S., Palmio J., Suominen T. et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78:897–903.
27. Bushby K.M. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999;8:1875–82.
28. van der Kooi A.J., Frankhuizen W.S., Barth P.G. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 2007;68(24):2125–8.
29. Lo H.P., Cooper S.T., Evesson F.J. et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord* 2008;18(1):34–44.
30. Stensland E., Lindal S., Jonsrud C. et al. Prevalence, mutation spectrum and phenotypic variability in Norwegian patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy 2I. *Neuromuscul Disord* 2011;21(1):41–6.
31. Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–47.
32. Sveen M.L., Schwartz M., Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59(5):808–15.
33. Kirschner J., Lochmuller H. Sarcoglycanopathies. *Handb Clin Neurol* 2011;101:41–46.
34. Nalini A., Gayathri N., Thaha F. et al. Sarcoglycanopathy: clinical and histochemical characteristics in 66 patients. *Neurol India* 2010;58(5):691–6.
35. Vainzof M., Passos-Bueno M.R., Pavanello R.C. et al. Sarcoglycanopathies are responsible for 68% of severe autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in the Brazilian population. *J Neurol Sci* 1999;164:44–9.
36. Passos-Bueno M.R., Vainzof M., Moreira E.S., Zatz M. Seven autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Brazilian population: from LGMD2A to LGMD2G. *Am J Med Genet* 1999;82(5):392–8.
37. Hackman P., Juvonen V., Sarparanta J. et al. Enrichment of the R77C alpha-sarcoglycan gene mutation in Finnish LGMD2D patients. *Muscle Nerve* 2005;31:199–204.
38. Angelini C., Fanin M., Freda M.P. et al. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999;52(1):176–9.
39. Amberger J., Bocchini C., Hamosh A. A new face and new challenges for online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). *Hum. Mutat* 2011;32:564–7.
40. Selcen D., Engel A.G. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology* 2004;62(8):1363–71.
41. Дадали Е.Л., Билева Д.С., Угаров И.В. Клинико-генетическая характеристика наследственных ламинопатий. *Анн клин эксперим неврол* 2008;2(4):28–33.
42. Руденская Т.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. *Мед генет* 2004;(12):569–76.
43. Руденская Т.Е., Поляков А.В., Тверская С.М. и др. Ламинопатии в русских семьях. *Мед генет* 2008;(2):127–133.
44. D'Amico A., Benedetti S., Petrini S. et al. Major myofibrillar changes in early onset myopathy due to de novo heterozygous missense mutation in lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord* 2005;15:847–50.
45. Aboumoussa A., Hoogendijk J., Charlton R. et al. Caveolinopathy – new mutations and additional symptoms. *Neuromuscul Disord* 2008;18(7):572–8.
46. Fulizio L., Nascimbeni A.C., Fanin M. et al. Molecular and muscle pathology in a series of caveolinopathy patients. *Hum Mutat* 2005;25(1):82–9.
47. Hackman P., Sandell S., Sarparanta J. et al. Four new Finnish families with LGMD1D; refinement of the clinical phenotype and the linked 7q36 locus. *Neuromuscul Disord* 2011;21(5):338–44.
48. Messina D.N., Speer M.C., Pericak-Vance M.A. et al. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997;61(4):909–17.
49. Palenzuela L., Andreu A.L., Gamez J. et al. A novel autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD 1F) maps to 7q32.1–32.2. *Neurology* 2003;61(3):404–6.
50. Starling A., Kok F., Passos-Bueno M.R. et al. A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toes flexion limitation maps to chromosome 4p21. *Eur J Hum Genet* 2004;12(12):1033–40.
51. Bisceglia L., Zoccolella S., Toracco A. et al. A new locus on 3p23–p25 for an autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Europ J Hum Genet* 2010;18:636–41.
52. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;9(9):1453–9.
53. Kramerova I., Beckmann J.S., Spencer M.J. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007;1772(2):128–44.
54. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Rosales X.Q. et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol* 2010;68(5):629–38.
55. Nigro V., de Sa Moreira E., Piluso G. et al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. *Nat Genet* 1996;14:195–8.
56. Moreira E.S., Wiltshire T.J., Faulkner G. et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 2000;24:163–6.
57. Saccone V., Palmieri M., Passamano L. et al. Mutations that impair interaction properties of TRIM32 associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2H. *Hum. Mutat* 2008;29:240–7.
58. Рыжкова О.П., Шаркова И.В., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетический анализ пояснично-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2I. *Журн неврол психиатр* 2012;(6):55–9.
59. Pénişon-Besnier I., Hackman P., Suominen T. et al. Myopathies caused by homozygous titin mutations: limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(11):1200–2.
60. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(3):161–71.
61. Дадали Е.Л., Руденская Т.Е., Шагина О.А. и др. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журн неврол психиатр* 2010;3:83–9.
62. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9(6):314–23.
63. Zhang Y., Huang J.J., Wang Z.Q. et al. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. *Clin Chim Acta* 2012;413(3–4):520–4.
64. AdyanT., Ryzkova O., Polyakov A. Limb-girdle muscular dystrophies with autosomal-

- dominant inheritance. *Eur J Neurology* 2012;19:383–3.
65. Trabelsi M., Kavian N., Daoud F. et al. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies. *Eur J Hum Genet* 2008;16(7):793–803.
66. Stramare R., Beltrame V., Dal Borgo R. et al. MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies. *Radiol Med* 2010;115(4):585–99.
67. Fischer D., Walter M.C., Kesper K. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol* 2005;252:538–47.
68. Preston D.C., Shapiro B.E. Needle electromyography. Fundamentals, normal and abnormal patterns. *Neurol Clin* 2002;20(2):361–96.
69. Derry K.L., Venance S.L., Doherty T.J. Decomposition-based quantitative electromyography in the evaluation of muscular dystrophy severity. *Muscle Nerve* 2012;45(4):507–13.
70. Подагова Е.В., Дадали Е.Л., Мальмберг С.А. и др. Особенности диагностики псевдогипертрофических вариантов поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Неврол журн* 2007;12(1):24–8.
71. Poppe M., Bourke J., Eagle M. et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol* 2004;56:38–41.
72. Wahbi K., Meune C., Hamouda el H. et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2I patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 2008;18(8):650–5.
73. D'Angelo M.G., Romei M., Lo Mauro A. et al. Respiratory pattern in an adult population of dystrophic patients. *J Neurol Sci* 2011;306(1–2):54–61.
74. Stübgen J.P., Ras G.J., Schultz C.M., Crowther G. Lung and respiratory muscle function in limb girdle muscular dystrophy. *Thorax* 1994;49(1):61–5.
75. Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(1):81–6.
76. Mitsuhashi S., Kang P.B. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(4):211–8.
77. Awater C., Zerres K., Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):153–9.
78. Oygard K., Haestad H., Jørgensen L. Physiotherapy, based on the Bobath concept, may influence the gait pattern in persons with limb-girdle muscle dystrophy: a multiple case series study. *Physiother Res Int* 2011;16(1):20–31.
79. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных с миопатией. *Рос вестн перинатолог педиатр* 2011;56(5):38–41.
80. Shapiro F., Specht L. The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(3):439–54.
81. Eggers S., Zatz M. Social adjustment in adult males affected with progressive muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1998;81:4–12.
82. Nishiyama A., Ampong B.N., Ohshima S. et al. Recombinant adeno-associated virus type 8-mediated extensive therapeutic gene delivery into skeletal muscle of alpha-sarcoglycan-deficient mice. *Hum Gene Ther* 2008;19(7):719–30.
83. Nigro V., Aurino S., Piluso G. Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2011;24(5):429–36.
84. Norwood F., de Visser M., Eymard B. et al. EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1305–12.