

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедъяров

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А): клинический пример врожденной мышечной дистрофии с вовлечением центральной нервной системы

## Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, врач-невролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД

Адрес: 117624, Москва, Ломоносовский проспект, д. 26, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova\_oa@nczd.ru

Статья поступила: 27.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — крайне гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний. В статье представлены общие сведения о клинических и патогенетических аспектах диагностики ВМД с акцентом на одну из наиболее распространенных форм с поражением нервной системы — мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии (ВМД1А). Дано подробное описание клинической картины ВМД1А, патогенеза, эпидемиологических сведений, подходов к инструментальной, морфологической и молекулярно-генетической диагностике, а также симптоматическому лечению и пренатальной диагностике. Учитывая единичные описания генетически подтвержденных клинических случаев ВМД1А в русскоязычной литературе, представляем собственное 3-летнее наблюдение ребенка с генетически подтвержденным диагнозом ВМД1А (мутации с.2049\_2050delAG и с.6993-2A > C гена LAMA2 в компаунд-гетерозиготном состоянии). Приводится детальное обсуждение описываемого случая, сопоставление с результатами современных зарубежных и отечественных наблюдений ВМД1А у детей. Дается представление о дифференциальной диагностике ВМД1А в структуре других врожденных миодистрофий, оптимизации молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** врожденная мышечная дистрофия, мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия, ВМД1А, мерозин, LAMA2, синдром вялого ребенка, миопатии, электромиография, магнитно-резонансная томография, биопсия мышц, креатинфосфокиназа, нервно-мышечные заболевания.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 81–87)

## ВВЕДЕНИЕ

Под термином «врожденные мышечные дистрофии» (ВМД) подразумевают чрезвычайно гетерогенную группу нейромышечных заболеваний, характеризующихся врожденным или очень ранним началом, выражен-

ной диффузной мышечной гипотонией и признаками неспецифического миодистрофического процесса при гистологическом исследовании мышечного биоптата.

Еще несколько десятилетий назад врожденные мышечные дистрофии представляли настоящую диаг-

О.А. Klochkova, A.L. Kurenkov, A.M. Mamedyarov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy (CMD1A): Clinical Case of Congenital Muscular Dystrophy Involving Central Nervous System

Congenital muscular dystrophies (CMDs) are an extremely heterogenous group of neuromuscular diseases. The article presents the general information on clinical and pathogenetic aspects of CMD diagnosis with emphasis on one of the most common forms of nervous system disturbances — merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD1A). The authors describe clinical pattern of CMD1A, pathogenesis, epidemiological data, approaches to instrumental, morphological and molecular genetic diagnosis, as well as symptomatic treatment and prenatal diagnosis in detail. As long as there are few genetically confirmed clinical cases of CMD1A described in the publications written in Russian, the authors present their 3-year-long follow-up of a child with genetically confirmed diagnosis of CMD1A (mutations c.2049\_2050delAG and c.6993-2A > C of gene LAMA2 [compound heterozygous state]). The article presents a detailed discussion of the described case, comparison with results of recent foreign and Russian observational studies of CMD1A in children. It also contains information on differential diagnosis of CMD1A in the structure of other congenital myodystrophies and optimization of molecular genetic diagnosis.

**Key words:** congenital muscular dystrophy, merosin-deficient muscular dystrophy, CMD1A, merosin, LAMA2, floppy infant syndrome, myopathies, electromyography, magnetic resonance imaging, muscle biopsy, creatine phosphokinase, neuromuscular diseases.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 81–87)

ностическую головоломку для детских неврологов, генетиков и педиатров. ВМД терялись в смешении других наследственных заболеваний нейромоторного аппарата, скрываясь под описательными терминами «вялый ребенок» и «синдром диффузной мышечной гипотонии». Пациенты с ВМД получали и, к сожалению, продолжают получать лечение по поводу «перинатального повреждения ЦНС», «атонически-астатической формы детского церебрального паралича», «интранатальной травмы спинного мозга» либо более специфических, но не менее далеких от истины диагнозов и синдромов.

С внедрением в клиническую практику и совершенствованием молекулярно-генетических, морфологических, иммуногистохимических и инструментальных методов диагностики появилась возможность раннего выявления, подробного изучения, профилактики и экспериментальных попыток коррекции этих редких и глубокоинвалидирующих заболеваний.

Изначально ВМД подразделяли на «чистые» миодистрофии — без клинических признаков вовлечения центральной нервной системы (ЦНС), и мышечно-церебральные синдромы. Такой подход по-прежнему важен при проведении дифференциально-диагностического клинического поиска. Однако, с открытием молекулярных и генетических аспектов ВМД, установлением субстрата поражения (экстрацеллюлярный матрикс, базальная мембрана и саркоlemma, эндоплазматический ретикулум, ядерная оболочка, митохондрии,  $\alpha$ -дистрогликан) классификация ВМД претерпела существенные изменения. В настоящее время известно 26 генов, ответственных за развитие этих заболеваний [1]. Большинство ВМД наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее значимые группы ВМД связаны с мутациями генов коллагена VI (гены *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), дистрогликанопатиями (частые гены: *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN*, *LARGE* и др.), геном  $\alpha_2$ -ламинаина (мерозина) *LAMA2*.

Первой формой ВМД, охарактеризованной с точки зрения патологического белка, а затем и ответственного гена, стала мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А), впервые подробно описанная в 1994 г., что, по-видимому, было обусловлено ее частой встречаемостью среди идентифицированных случаев ВМД (до 30–40% в европейской популяции на момент описания) и характерной клинической картиной [2, 3]. Достоверная распространенность данной патологии, по-прежнему, неизвестна. По современным эпидемиологическим данным, ВМД1А занимает 3-е место среди всех ВМД, распространенность которых, в свою очередь, составляет от 0,68 до 2,5 на 100 000 [4–7]. В России первые наблюдения пациентов с ВМД относятся к началу 1990-х гг. [8–10] и посвящены преимущественно клиническому описанию случаев сочетанного поражения опорно-двигательной и нервной систем. Однако, первые российские генетически подтвержденные наблюдения ВМД1А были подробно описаны лишь в 2010 г. [11, 12].

Распространенность данной патологии в нашей стране, по-видимому, не уступает зарубежным показателям. Проблемой остается осведомленность широкого круга врачей, осторожность по отношению к ВМД. Нередко выявление признаков поражения белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ходе дифференциально-диагностического поиска у «вялого» ребенка с повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови направляет врачей по ложному пути поиска лейкодистрофий или пери-

натальной патологии, в то время как знание ключевых симптомов ВМД позволит не только заподозрить данную патологию, но и клинически предварительно выделить наиболее вероятный ее тип, что значительно сузит и облегчит последующую молекулярно-генетическую диагностику и даст семье ребенка шанс на пренатальную диагностику при последующем деторождении.

В настоящее время в российской научной литературе нами найдено лишь 1 описание 3 клинических случаев подтвержденной ВМД1А [11], что, по-видимому, связано с объективными экономическими трудностями молекулярно-генетического подтверждения данного диагноза, отсутствием широкого распространения мышечной биопсии с иммуногистохимическим исследованием в нашей стране. В связи с этим приводим собственное 3-летнее клиническое наблюдение пациентки с генетически подтвержденным диагнозом ВМД1А, на примере которого будут подробно разобраны характерные симптомы, подходы к диагностике и симптоматической терапии данного заболевания — типичного примера врожденных мышечных дистрофий с вовлечением центральной нервной системы.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка П. впервые поступила в ФГБНУ НЦЗД в возрасте 1 года с жалобами на задержку моторного развития (с трудом удерживает голову, не переворачивается), снижение мышечного тонуса и силы, деформацию грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов.

*Из анамнеза:* ребенок от здоровой матери 28 лет, 3-й беременности (1-я — девочка от другого отца, здорова; 2-я — искусственное прерывание), протекавшей на фоне токсокоза в I триместре, угрозы прерывания на 5–6-й нед, острой респираторной вирусной инфекции, многоводия. Во время беременности мать отмечала удовлетворительное шевеление плода. Пренатальные скрининги не выявили патологии. Роды вторые, самостоятельные, срочные, в тазовом предлежании. Масса при рождении 3150 г, рост 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. После рождения отмечалась диффузная мышечная гипотония с вовлечением лицевой мускулатуры, слабый крик, снижение рефлексов новорожденного, килевидная деформация грудной клетки, двусторонняя косолапость — эквиноварусная установка стоп. С 1-х сут жизни находилась на выхаживании в реанимации, в течение 1,5 сут — на искусственной вентиляции легких. *При нейросонограмме* на 2-е сут жизни: умеренное повышение эхогенности паренхимы головного мозга. Выписана из роддома на 2-й нед жизни с диагнозом: «Перинатальное повреждение центральной нервной системы». Профилактическую вакцинацию (БЦЖ, гепатит В) перенесла без осложнений.

При наблюдении неврологом по месту жительства до 1 года отмечались выраженное снижение мышечного тонуса, отсутствие сухожильных рефлексов, задержка моторного развития: голову начала непродолжительно удерживать с 6 мес, сидеть у опоры с 8 мес (самостоятельно не садилась), не переворачивалась. Интеллектуальное развитие не страдало. С рождения на искусственном вскармливании в связи со слабостью сосания. Проводились повторные курсы ноотропной, сосудистой, метаболической терапии, коррекция косолапости этапными гипсовыми повязками — без значимого эффекта. К 1 году сформировались сгибательные контрактуры коленных суставов, выявлена дисплазия тазобедренных суставов.

В 4,5 мес впервые консультирована генетиком. В родословной случаев нервно-мышечных заболеваний не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании исключена спинальная мышечная атрофия. В биохимическом анализе крови выявлено повышение КФК до 2118 Ед/л (при норме 24–170 Ед/л). При проведении поверхностной электромиографии (ЭМГ) «получен крайне низкоамплитудный ответ». Для дальнейшей диагностики направлена в ФГБНУ НЦЗД.

При поступлении (возраст 1 год): телосложение нормостеническое, выраженная диффузная мышечная гипотония, слабость аксиальной мускулатуры, проксимальных мышц конечностей, лица. Килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов (рис. 1).

В психоневрологическом статусе: в сознании, менингеальных и общемозговых симптомов нет. Охотно вступает в глазной и тактильный контакт, улыбается, смеется. Понимает обращенную речь в пределах знакомых ситуаций, говорит до 20 простых слов. Речь тихая. Эпизодов судорог не отмечалось.

Черепные нервы: запахи чувствует, зрение предметное, слежение отчетливое. Зрачки округлой формы, прямая и содружественная реакция на свет в норме. Глазные щели симметричные, движения глаз в полном объеме. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Лицо гипомимичное, симметричное снижение тонуса лицевой мускулатуры, приоткрытый рот, слабость жевания. Слух не снижен. Язык, язычок небный (uvula) — по средней линии. Небно-глоточный рефлекс живой, симметричный. Голос тихий. Глотание не нарушено.

Двигательная сфера: непродолжительно удерживает голову в вертикальном положении, самостоятельно не переворачивается; посаженная, сидит только с опорой, неустойчиво. Лежа на животе, голову не поднимает, ручки из-под себя достать не может, не пробует ползти. При тракции за руки не группируется (рис. 2). Тонус мышц диффузно снижен. Мышечная сила снижена симметрично: до 3 баллов в дистальных отделах конечностей, до 2 баллов в проксимальных отделах конечностей, поясах конечностей, аксиальной мускулатуре. Сухожильные и брюшные рефлексы не вызываются. Патологических рефлексов нет.

Чувствительность сохранена. Тазовые функции: периферические — не нарушены, центральные — в стадии формирования.

При обследовании в биохимическом анализе крови: повышение КФК до 1561 Ед/л, АСТ 74 Ед/л; АЛТ 71 Ед/л. Уровень лактата крови натощак 3,8 ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л). Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот крови) — без патологии.

При ЭМГ: игольчатой — признаки первично-мышечного поражения (снижение средней длительности и амплитуды потенциалов действия двигательных единиц) в сочетании с наличием минимальной спонтанной активности мышечных волокон в покое (единичные потенциалы фибрилляций, положительные острые волны); стимуляционной — скорости проведения по обоим большеберцовым нервам на нижней границе возрастной нормы.

При МРТ головного мозга: усиление МР-сигнала от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества головного мозга (рис. 3).

При видеоэлектроэнцефалограмме дневного сна: ослабление межзональной дифференцировки и снижение индекса сонных веретен. Диффузное усиление высокочастотной бета-активности. В лобно-передне-

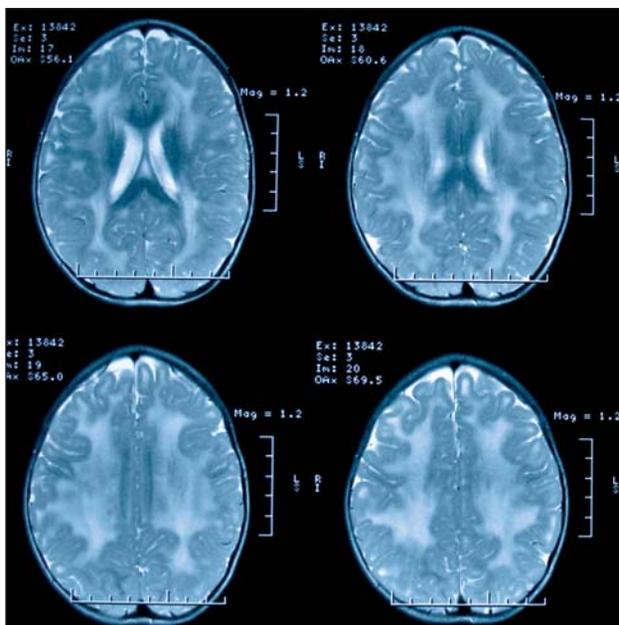
**Рис. 1.** Пациентка П., 1 год. Диффузная мышечная гипотония, слабость лицевой мускулатуры, килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов



**Рис. 2.** Пациентка П., 1 год. Слабость аксиальной мускулатуры при тракционной пробе



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки П., 1 год. Усиление МР-сигнала от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества



**Рис. 4.** Пациентка П., 3 года. Возможность сидеть самостоятельно при сохраняющейся диффузной мышечной гипотонии и слабости (неустойчивое удержание головы, невозможность согнуть шею при запрокинутой голове)



центрально-передневисочных отделах: частые полифазные заостренные альфа-тета-потенциалы и вспышки полиморфной активности. Признаки дисфункции (незрелости) корково-подкорковых взаимодействий, дисфункции, раздражения диэнцефальных структур.

При рентгенографии тазобедренных суставов: признаки дисплазии правого тазобедренного сустава.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, почек: без признаков патологии.

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, окулистом — патологии не выявлено; скрининг слуха — норма.

Учитывая характерную клиническую картину (синдром диффузной мышечной гипотонии, врожденные контрактуры голеностопных суставов, формирование контрактур коленных суставов, задержку моторного развития, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и нарушений интеллектуального развития) и данные исследований (значительное повышение КФК крови, поражение белого вещества головного мозга по данным МРТ, первично-мышечный характер изменений на ЭМГ), заподозрен диагноз мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически: методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование гена *LAMA2*. В экзонах 14 и 50 обнаружены мутации с.2049\_2050delAG и с.6993-2A > C в компаунд-гетерозиготном состоянии. Биопсия мышцы не проводилась.

Учитывая отсутствие на сегодняшний день патогенетической терапии ВМД1А, ребенок получает регулярное симптоматическое лечение по месту жительства и в Научном центре здоровья детей: массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в мышцах, профилактику контрактур. По назначению ортопеда девочка носит ночные тугоры на голеностопные и коленные суставы, ортопедическую обувь до уровня средней трети голени — в дневное время. Ребенок обеспечен индивидуальным креслом для перемещения в помещениях и на улице с поддержкой спины и головы, боковыми опорами. Ребенку также была предпринята повторная попытка этапной гипсовой коррекции контрактур голено-

стопных и коленных суставов, незначительно замедлившая прогрессирование деформаций.

Медикаментозная терапия была представлена курсами чередующихся энерготропных препаратов, включающих L-карнитин, коэнзим Q10, янтарную и лимонную кислоту, витамины группы В в формах для парентерального и энтерального введения в различных комбинациях.

При контрольном осмотре в 3 года: незначительная задержка речевого развития при нормальном интеллектуальном развитии; отсутствие патологии со стороны внутренних органов; незначительное увеличение объема двигательных навыков (может непродолжительное время сидеть самостоятельно, лучше жуёт) при сохранении диффузной мышечной гипотонии, слабости, прогрессирующей контрактур в коленных и голеностопных суставах; формирование контрактур в локтевых суставах (рис. 4). Уровень КФК снизился до 955 Ед/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Общие сведения о мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии

Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия 1А типа (ВМД1А) — аутосомно-рецессивно наследуемое нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего  $\alpha_2$ -цепь ламинина (мерозин) — *LAMA2*; характеризуется выявляемыми при рождении или в течение первых 6 мес жизни диффузной мышечной гипотонией, слабостью мышц туловища, лица и проксимальных отделов конечностей, задержкой моторного развития, контрактурами в крупных суставах, повышением уровня КФК, а также поражением белого вещества головного мозга (по данным КТ или МРТ) без сопутствующей задержки интеллектуального развития [13].

**Эпидемиология.** Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия редко встречается в странах Азии, тогда как в Европе и Америке на ее долю приходится около 10% всех идентифицированных случаев ВМД. Предполагаемая средняя частота ВМД1А составляет 1 на 7 млн населения [1].

**Этиология и патогенез.** Ген мерозина (*LAMA2*) расположен на длинном плече хромосомы 6 (6q22–q23) и содержит 65 экзонов [14]. В настоящее время описано более 370 мутаций *LAMA2*. Наиболее часты делеции и мутации, приводящие к образованию стоп-кодона. Миссенс-мутации и дупликации редки (<http://www.lovd.nl/LAMA2>). Белок мерозин — это гетеротример, состоящий из трех субъединиц:  $\alpha_2$  (кодируемая геном *LAMA2*),  $\beta_1$  и  $\gamma_1$ ; содержится в мембране поперечно-полосатых мышц, шванновских клеток и трофобластов плаценты. Его основная функция — сцепление и ориентация миофибрилл за счет их взаимодействия с коллагеновыми волокнами межклеточных пространств и белков сарколеммы. Признаки поражения белого вещества головного мозга и полинейропатии при ВМД1А свидетельствуют об экспрессии *LAMA2* в структурах центральной и периферической нервной систем (вероятнее всего, в синапсах и шванновских клетках) [15]. Показана высокая гено-фенотипическая корреляция. Мутации, приводящие к полному отсутствию синтеза мерозина, в большинстве случаев сопровождаются тяжелыми клиническими проявлениями и выраженным отставанием в моторном развитии по сравнению со случаями частичного дефицита мерозина [16].

**Клинические проявления** при ВМД1А варьируют в зависимости от полного или частичного дефицита мерозина. Полное отсутствие мерозина приводит к ранним

клиническим проявлениям (до рождения или в первые недели жизни): выраженная гипотония с вовлечением лицевой мускулатуры, нарушения сосания и глотания, дыхательные расстройства. Гипотония и мышечная слабость преобладают в аксиальной мускулатуре и мышцах проксимальных отделов конечностей. Кардиомиопатия не характерна. Со временем может развиваться наружная офтальмоплегия. Характерны контрактуры крупных суставов, вывихи бедер, нарушение формирования физиологических изгибов позвоночника (гиперлордоз, сколиоз). Нарушения дыхания по рестриктивному типу нарастают в первое десятилетие жизни и являются одним из основных факторов риска гибели пациентов. Слабость сосания и жевания, дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта, нарушения дыхания усугубляют гипо- и амиотрофию, вносят свой вклад в нарушение роста и задержку двигательного развития детей [17]. Пределом моторного развития большинства пациентов с ВМД1А является достижение стабильного положения сидя [16].

При частичном отсутствии мерозина клинические проявления определяются степенью недостаточности белка [18]. При легких формах ВМД1А первые симптомы могут выявляться на 2-м десятилетии жизни и варьировать в широких пределах по сравнению со случаями полного отсутствия мерозина. При поздних формах может встречаться псевдогипертрофия мышц, не характерная для классических форм ВМД1А. При ВМД1А умеренной и легкой степени расстройства дыхания и питания минимальны. Некоторые дети овладевают навыком ходьбы, однако для них также нередки вторичные ортопедические осложнения — контрактуры и вывихи суставов. В целом «мягкие» формы ВМД1А с частичным дефицитом мерозина по клиническим проявлениям более сходны с конечностно-поясными миодистрофиями [19].

Характерное для ВМД1А поражение белого вещества головного мозга, выявляемое при компьютерной томографии (КТ) и МРТ, не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, снижением интеллекта и психическими расстройствами, за исключением случаев, сочетающихся с аномалиями развития головного мозга. Описано развитие эпилепсии (сложных парциальных приступов с/без генерализации) как при полном, так и при частичном отсутствии мерозина [16].

**Диагностика.** Наличие у пациента ВМД1А можно заподозрить по характерной клинической картине, выраженному повышению уровня КФК крови (более 4 норм), стойким изменениям сигнала от головного мозга по данным КТ или МРТ. Изменения при МРТ головного мозга — отличительный и диагностически важный признак — не зависит от степени дефицита мерозина и включает в себя диффузный гиперсигнал от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества в режимах T2 и FLAIR и гипосигнал в режиме T1. Подобная «лейкопатия» в 5% случаев может сочетаться с полимикрогирией/агирией затылочной области и гипоплазией ствола и/или мозжечка, гипоплазия [20, 21]. При наличии поражения белого вещества головного мозга на МРТ критерием дифференцировки ВМД1А от лейкодистрофий и перинатальной патологии служит значительное повышение уровня КФК.

При проведении игольчатой ЭМГ выявляют типичные признаки первично-мышечного поражения, при стимуляционной ЭМГ и исследовании вызванных потенциалов в ряде случаев — признаки повреждения миелина центральной и периферической нервной системы, клинически малозначимые.

При гистологическом исследовании мышечного биоптата у пациентов с ВМД1А выявляют неспецифическую

дистрофию мышечных волокон, разрастание соединительной ткани без признаков структурной миопатии [7]. Иммуногистохимические тесты позволяют определить полное или частичное отсутствие мерозина. Вместе с тем частичный (вторичный) дефицит мерозина наблюдается и при дистрогликанопатиях, что делает этот признак неспецифичным для ВМД1А. Возможно исследование мерозина в каждом биоптате [22]. Определяющим при постановке диагноза ВМД1А является молекулярное исследование гена *LAMA2*, позволяющее выявить до 96% всех мутаций при полном сиквенсе *LAMA2* [23].

**Лечение.** Специфическое лечение ВМД1А не разработано. Осуществляют симптоматическую поддержку, направленную в первую очередь на профилактику и коррекцию вторичных ортопедических осложнений, нарушений дыхания и питания. Пациенты с полным отсутствием мерозина чаще вынуждены прибегать к вентиляционной поддержке и установке назогастрального зонда/гастростомы. При верифицированной мутации *LAMA2* возможна эффективная дородовая ДНК-диагностика на 10–12-й нед гестации [24].

**Прогноз.** Продолжительность жизни при ВМД1А варьирует от нескольких лет при тяжелых формах до 30 и более лет. Возможность самостоятельной ходьбы достигает лишь небольшая часть пациентов, преимущественно с неполным отсутствием мерозина.

В описываемом нами клиническом наблюдении симптомы ВМД1А манифестировали с рождения в виде диффузной гипотонии, контрактур голеностопных суставов, слабости скелетной и лицевой мускулатуры, дыхательных нарушений. Умеренное повышение эхогенности паренхимы головного мозга по данным нейросонограммы, возможно, было одним из косвенных признаков нарушения миелинизации головного мозга, характерного для ВМД1А. В дальнейшем у ребенка отмечалась задержка моторного развития при сохранении нормальных темпов психоречевого развития, что также описано для большинства пациентов с ВМД1А, не имеющих аномалий развития головного мозга [23]. Наблюдаемый паттерн распределения мышечной слабости с преобладанием в аксиальной и проксимальной мускулатуре без гиперэластичности соединительной ткани также чаще ассоциирован с мутациями в гене белков  $\alpha_2$ -ламинаина и селенопротеина-1. Эти дети чаще испытывают выраженные трудности с удержанием головы, отмечается значительное отставание в моторном развитии с существенной задержкой или отсутствием самостоятельной ходьбы. Более диффузное либо преимущественно поясно-конечностное распределение мышечной слабости и гипотонии характерно для  $\alpha$ -дистрогликанопатий, COL-6-ассоциированных ВМД и ВМД, ассоциированных с мутациями в гене *LMNA*. Преобладание дистальной мышечной слабости не характерно для ВМД и требует исключения периферических нейропатий, болезни мотонейрона или дистальных миопатий.

Для ВМД в отличие от врожденных структурных миопатий, миотонических дистрофий, синдрома Мебиуса не характерны выраженная слабость лицевой мускулатуры и офтальмоплегия. Вместе с тем нередко при ВМД в раннем неонатальном периоде требуется респираторная поддержка и питание через зонд в связи с дыхательной недостаточностью и нарушением глотания. В нашем наблюдении у пациентки отмечалась умеренная слабость мышц лица при рождении, приоткрытый рот на первом году жизни, компенсировавшиеся к 3 годам. Также в течение 1,5 сут после рождения дыхательные наруше-

ния потребовали проведения искусственной вентиляции легких, однако, в дальнейшем проблем с дыханием и глотанием у ребенка не отмечалось.

Мышечная сила при ВМД остается относительно стабильной на протяжении длительного периода времени, однако рост и развитие ребенка приводят к прогрессированию сколиоза и контрактур крупных суставов, подвывихов и вывихов тазобедренных суставов, что усугубляет двигательный дефицит, дыхательную и сердечную недостаточность. Также в представленном наблюдении, несмотря на интенсивную ортопедическую поддержку и коррекцию обувью и ортезами, у ребенка формировались и прогрессировали контрактуры в крупных суставах всех конечностей. Учитывая неясный прогноз относительно формирования ходьбы у данного ребенка, от проведения хирургической коррекции эквинусных деформаций стоп в настоящее время решено воздержаться. Также нет показания для назначения корсета, однако, обязательным является использование индивидуальных средств сидения и передвижения, обеспечивающих стабильное положение таза, тела и головы ребенка.

В условиях отсутствия патогенетического лечения ВМД1А приоритет отдается тщательному контролю функции внутренних органов (в первую очередь дыхательной и пищеварительной систем), профилактике ортопедических осложнений. Медикаментозная терапия, хотя и традиционно назначается данным пациентам с ориентацией на улучшение энерготропных процессов в тканях, тем не менее, не имеет абсолютно доказанной эффективности.

Кардиологическая патология в целом не характерна для ВМД1А, и описана у 10–15% пациентов [16] с наиболее тяжелым течением (вторичной легочной гипертензией) у пациента с полным отсутствием мерозина. Вместе с тем, по данным этих же авторов, до 35% отклонений на ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с ВМД1А протекают бессимптомно, что требует обязательного включения данных исследований в первичную диагностику пациентов с ВМД.

Активность КФК при ВМД1А всегда повышена, что является важным диагностическим критерием. Наиболее показатели КФК описаны J. Oliveira с соавт. [23] — до 6987 Ед/л; в нашем наблюдении максимальный зарегистрированный уровень КФК у пациентки составил 2118 Ед/л. Показатели КФК постепенно снижались при последующих измерениях, что описано в литературе [11] и может служить результатом значительной утраты мышечной ткани.

Проведение МРТ головного мозга — важнейший этап обследования пациента с подозрением на ВМД. Задержка миелинизации белого вещества головного мозга по данным МРТ в возрасте старше 6 мес при отсутствии клинических симптомов поражения ЦНС помогает установить диагноз при дефиците  $\alpha_2$ -ламинаина. ВМД с поражением ЦНС нередко сопровождается судорогами, как купируемыми приемом противосудорожной терапии (чаще при LAMA2-ассоциированной ВМД), так и резистентными к политерапии (при мутациях в генах *FKTN*, *FKRP*, *POMGNT1*). Отставание в психическом развитии при ВМД может не сопровождаться изменениями на МРТ, равно как и выраженные изменения белого вещества головного мозга при ВМД1А зачастую не проявляются клинической неврологической симптоматикой. По данным J. Oliveira с соавт., снижение интеллекта и/или эпилепсия встречаются у 5–10% больных ВМД1А; по данным K. Jones с соавт. [19] — у 30%. В наблю-

дении F. Geranmayeh с соавт. [16] среди 51 пациента с ВМД1А лишь у 1 (1,9%) ребенка отмечалось снижение интеллекта, у 1 (1,9%) — коммуникативные сложности, у 8 (15,7%) — судороги. Зависимости между степенью дефицита мерозина и уровнем интеллектуального развития/наличием судорог выявлено не было.

Проведение электромиографии в нашем наблюдении позволило подтвердить наличие первично-мышечного поражения, однако, не дало специфических данных относительно формы заболевания. В литературе встречаются указания на демиелинизирующий характер повреждения периферических нервов при ВМД1А [11, 25], что, по-видимому, обусловлено включением мерозина в мембраны шванновских клеток. Однако, трактовка результатов исследования проведения по периферическим нервам в раннем возрасте (до 1 года) должна проводиться с осторожностью в связи с большим разбросом нормативных данных и частой физиологической гипомиелинизацией дистальных отделов нервов нижних конечностей у детей без функции опоры и ходьбы. В описываемом случае также имелись пограничные с нижней нормой значения скоростей распространения возбуждения по двигательным волокнам большеберцовых нервов, что требует дальнейшего наблюдения.

При верификации диагноза ВМД1А используют иммуногистохимический или вестерн-блот (Western-blot)-анализ мышечного или кожного биоптата для определения наличия мерозина [22]. Зачастую имеется прямая корреляция между степенью дефицита мерозина и тяжестью клинических симптомов, прогнозом заболевания. Однако, описаны и исключения, при которых пациенты с полным отсутствием мерозина осваивали самостоятельную ходьбу [16, 26]. Кроме того, неспецифичность частичного дефицита мерозина для ВМД1А также снижает диагностическую ценность биопсии.

В нашем наблюдении клиническая картина и результаты инструментальной диагностики полностью соответствовали классической картине ВМД1А; кроме того, необходимость поиска мутации гена *LAMA2* диктовалась и желанием родителей проведения пренатальной диагностики при последующем деторождении. В связи с этим молекулярно-генетическое исследование было выбрано, минуя мышечную биопсию, как определяющий диагностический критерий. В настоящее время в России имеется возможность проведения как полного секвенирования гена *LAMA2*, так и поиска наиболее частых для России мутаций. На момент первичного обследования описываемой пациентки имелась возможность только полного секвенирования гена, в связи с чем была выявлена не только частая для России мутация с.2049\_2050delAG, но и неописанная в российской популяции мутация с.6993-2A > C в компаунд-гетерозиготном состоянии (сочетание, также представленное J. Oliveira с соавт.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с синдромом вялого ребенка, демонстрирующий при рождении или в течение первых 6 мес жизни диффузную мышечную гипотонию и слабость мышц (особенно аксиальной и проксимальной мускулатуры), наличие врожденных контрактур, нарушений дыхания и глотания, а при дальнейшем обследовании — значительное повышение уровня КФК, задержку моторного развития в сочетании или без нарушений психоречевого развития, должен быть рассмотрен с точки зрения возможного наличия ВМД. Четкое клиническое представление о характерных симптомах ВМД в сочетании с обязатель-

ным исследованием МРТ головного мозга позволяя быстро и эффективно сузить круг дифференциально-диагностического поиска для проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования. В современных условиях больших возможностей генетической диагностики тщательный предварительный клинический анализ симптомов не теряет своей актуальности, помогая избежать лишних технических и материальных затрат и провести быстрое, грамотное генетическое консуль-

тирование, что и было представлено на примере анализа клинического случая одной из наиболее специфических и частых ВМД — мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1: 6–20.
2. Tome F.M., Evangelista T., Leclerc A., Sunada Y., Manole E., Estournet B., Barois A., Campbell K.P., Fardeau M. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III*. 1994; 317 (4): 351–7.
3. Hillaire D., Leclerc A., Faure S., Topaloglu H., Chiannilkulchai N., Guicheney P., Grinas L., Legos P., Philpot J., Evangelista T. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet*. 1994; 3 (9): 1657–61.
4. Clement E.M., Feng L., Mein R., Sewry C.A., Robb S.A., Manzur A.Y., Mercuri E., Godfrey C., Cullup T., Abbs S., Muntoni F. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22 (6): 522–7.
5. Darin N., Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000; 10 (1): 1–9.
6. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F., Eagle M., Bushby K., Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009; 132 (Pt. 11): 3175–86.
7. Peat R.A., Smith J.M., Compton A.G., Baker N.L., Pace R.A., Burkin D.J., Kaufman S.J., Lamande S.R., North K.N. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2008; 71 (5): 312–21.
8. Аверьянов Ю.Н. Врожденная мышечная дистрофия с лейкоэнцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1993; 5: 27–29.
9. Руденская Г.Е., Галкина В.А., Дунаевская Г.Н. Редкие формы наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий с контрактурами. *Теоретические и прикладные проблемы мед. генетики*. 1993. С. 105–119.
10. Руденская Г.Е., Дадали Е.Л., Ситников В.Ф. Наследственная сочетанная церебромышечная патология в детском возрасте. *Организационные и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии*. 1993. С. 253–255.
11. Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Щагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Поляков А.В. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 83–89.
12. Комарова Н.В., Тибуркова Т.Б., Щагина О.А., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Врожденная мышечная дистрофия, мерозин-негативная (ВМД1А) у российских больных. *Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. Медицинская генетика (прил. к № 5)*. 2010. 88 с.
13. Mendell J.R., Boue D.R., Martin P.T. The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol*. 2006; 9 (6): 427–43.
14. Zhang X., Vuolteenaho R., Tryggvason K. Structure of the human laminin alpha2-chain gene (LAMA2), which is affected in congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem*. 1996; 271 (44): 27664–9.
15. Gawlik K.I., Durbееj M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skelet Muscle*. 2011; 1 (1): 9.
16. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., Abbs S., Brueton L., Childs A.M., Jungbluth H., De Goede C.G., Lynch B., Lin J.P., Chow G., Sousa Cd, O'Mahony O., Majumdar A., Straub V., Bushby K., Muntoni F. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20 (4): 241–50.
17. Philpot J., Bagnall A., King C., Dubowitz V., Muntoni F. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1999; 80 (6): 542–7.
18. Tezak Z., Prandini P., Boscaro M., Marin A., Devaney J., Marino M., Fanin M., Trevisan C.P., Park J., Tyson W., Finkel R., Garcia C., Angelini C., Hoffman E.P., Pegoraro E. Clinical and molecular study in congenital muscular dystrophy with partial laminin alpha 2 (LAMA2) deficiency. *Hum Mutat*. 2003; 21 (2): 103–11.
19. Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., North K.N. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet*. 2001; 38 (10): 649–57.
20. Leite C.C., Lucato L.T., Martin M.G., Ferreira L.G., Resende M.B., Carvalho M.S., Marie S.K., Jinkins J.R., Reed U.C. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr Radiol*. 2005; 35 (6): 572–9.
21. Philpot J., Pennock J., Cowan F., Sewry C.A., Dubowitz V., Bydder G., Muntoni F. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000; 4 (3): 109–14.
22. Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S., Deconinck N., Bertini E., Ferreira A., Muntoni F., Sewry C., Beroud C., Mathews K.D., Moore S.A., Bellini J., Rutkowski A., North K.N. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24 (4): 289–311.
23. Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., Moreira A., Coelho T., Ferreira J.C., Fonseca M.J., Barbosa C., Prats J., Ariztegui M.L., Martins M.L., Moreno T., Heinimann K., Barbot C., Pascual-Pascual S.I., Cabral A., Fineza I., Santos M., Bronze-da-Rocha E. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin Genet*. 2008; 74 (6): 502–12.
24. Vainzof M., Richard P., Herrmann R., Jimenez-Mallebrera C., Talim B., Yamamoto L.U., Ledeuil C., Mein R., Abbs S., Brockington M., Romero N.B., Zatz M., Topaloglu H., Voit T., Sewry C., Muntoni F., Guicheney P., Tome F.M. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15 (9–10): 588–94.
25. Matsumura K., Yamada H., Saito F., Sunada Y., Shimizu T. Peripheral nerve involvement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy and dy mouse. *Neuromuscul Disord*. 1997; 7 (1): 7–12.
26. Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13 (1): 72–6.