

Алгоритм дифференциальной диагностики врожденных мышечных дистрофий

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, Т.Б. Миловидова

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) – группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся диффузной мышечной гипотонией, гипорефлексией, снижением объема активных движений, возникающих с рождения или в период новорожденности. При проведении электромиографии (ЭМГ) у больных регистрируется первично-мышечный уровень поражения. Для большинства вариантов ВМД характерно повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. Первое описание заболевания этой группы сделал Н. Oppenheim в 1900 г., и хотя вслед за этим в 1903 г. F. Batten сообщил о трех больных с инфантильным началом прогрессирующей мышечной дистрофии, длительное время все ВМД обозначались как “миотония Оппенгейма” [4, 42]. Частота встречаемости ВМД варьирует в различных популяциях, от 0,68 в Северной Англии до 4,7 на 100 000 населения в Италии [8, 15, 37, 38, 40].

К настоящему времени описано 11 нозологических форм ВМД, представленных 16 генетическими вариантами [56, 57]. Идентифицировано 15 генов, приводящих к возникновению заболеваний, и охарактеризованы белковые продукты их экспрессии [56, 57]. Большинство генетических вариантов ВМД наследуется по аутосомно-рецессивному (АР) типу. Аутосомно-доминантный (АД) тип наследования установлен только для двух нозологических форм ВМД, обусловленных мутациями в гене ламина А/С и коллагена 6-го типа. Наличие значимой генетической гетерогенности ВМД затрудняет диагностику определенного генетического варианта, которая необходима для расчета повторного риска рождения больного ребенка и планирования профилактических мероприятий в отягощенных семьях. Для оптимизации поиска этиологического фактора ВМД возникает необходимость создания алгоритмов диагностики, использование которых в клинической практике

позволит снизить временные и экономические затраты на проведение дорогостоящих молекулярно-генетических исследований.

Целью настоящей работы было создание алгоритма диагностики ВМД на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований.

Классификация и клинико-генетические соответствия известных нозологических форм ВМД

Общепринятой классификации ВМД не существует. Предлагались различные подходы в разработке классификации этой группы заболеваний. Одни авторы основывались на частоте встречаемости в различных регионах мира (типичный западный или восточный вариант), другие – на наличии или отсутствии мерозина в биоптатах мышц, третьи предлагали классификации, основанные на различиях в функции белковых продуктов генов, мутации в которых приводят к развитию ВМД.

Так, F. Muntoni, T. Voit в 2004 г. предложили выделять три группы заболеваний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих: 1) структурные белки базальной мембраны или внеклеточного матрикса скелетных мышечных волокон (мерозин, интегрин и коллаген 6-го типа); 2) ферменты, участвующие в гликозилировании дистрогликанов (О-маннозилтрансферазы-1 и -2, протеин О-маннозид $\beta_{1,2}$ -N-ацетилглюкозаминилтрансферазы-1, фукутин, ацетилглюкозаминилтрансферазоподобный белок, белок, содержащий изопреноидсинтетазоподобный домен, белок, содержащий домен фермента гликозилтрансферазы, фукутин-связанный протеин); 3) белки эндоплазматического ретикулула (селенопротеин) [40]. Эта классификация, безусловно, отражает особенности патогенетических механизмов ВМД, однако неудобна для клиницистов.

Не получила широкого распространения и классификация, основанная на различиях в частоте встречаемости отдельных генетических вариантов ВМД. Установлено, что наиболее распространенный вариант ВМД в Европе, на долю которого приходится примерно половина всех случаев заболевания, обусловлен мутациями в гене мерозина, в то время как остальные генетические варианты встречаются довольно редко [3, 23, 40]. В связи с этим и предлагалось выделять две основные группы ВМД – мерозин-нега-

ФГБУ “Медико-генетический научный центр” РАМН, Москва.

Инна Валентиновна Шаркова – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-консультативного отдела.

Елена Леонидовна Дадали – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела.

Татьяна Борисовна Миловидова – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики.

Генетические варианты ВМД

Болезнь	OMIM	Хромосома	Ген	Белок
Несиндромальные				
ВМД с недостаточностью мерозина	607855	6q22–23	<i>LAMA2</i>	α -цепь ламинина
ВМД с мутациями в гене фукутин-связанного белка	606612	19q13.3	<i>FKRP</i>	Фукутин-связанный протеин
ВМД с мутациями в гене интегрин-7	613204	12q13.2	<i>ITGA7</i>	Интегрин- α_7
ВМД с ригидностью позвоночника	602771	1p35–36	<i>SEPN1</i>	Селенопротеин N
ВМД Ульриха	254090	21q2	<i>COL6A1/2</i>	α_1 - и α_2 -цепи коллагена 6-го типа
		2q3	<i>COL6A3</i>	α_3 -цепь коллагена 6-го типа
ВМД Бетлема	158810	21q2	<i>COL6A1/2</i>	α_1 - и α_2 -цепи коллагена 6-го типа
		2q3	<i>COL6A3</i>	α_3 -цепь коллагена 6-го типа
ВМД с мутациями в гене ламина	613205	1q21	<i>LMNA A/C</i>	Ламин
ВМД с респираторным дистресс-синдромом и гипертрофией мышц	604801	1q42	Неизвестен	Неизвестен
Синдромальные				
Тип Фукуямы	253800	9q31	<i>FCMD</i>	Фукутин
Мышечно-глазо-мозговой синдром, финский тип	253280	1p34	<i>POMGnT1</i>	Протеин О-маннозид $\beta_{1,2}$ -N-ацетилглюкозаминил-трансферазы-1
Синдром Уокера–Варбург	236670	9q34	<i>POMT1</i>	Протеин О-маннозилтрансфераза-1
	613150	14q24	<i>POMT2</i>	Протеин О-маннозилтрансфераза-2
	613154	22q12	<i>LARGE</i>	Ацетилглюкозаминилтрансферазоподобный белок
	614643	7p21	<i>ISPD</i>	Белок, содержащий изопреноидсинтетазоподобный домен
	614830	3p22	<i>GTDC2</i>	Белок, содержащий домен фермента гликозилтрансферазы
	606612	19q13	<i>FKRP</i>	Фукутин-связанный протеин

тивную и мерозин-позитивную, различающиеся наличием или отсутствием мерозина в биоптатах мышечных волокон. Однако в исследованиях последних лет было продемонстрировано несовершенство такой систематизации ВМД. Установлено, что присутствие мерозина в мышечном биоптате не может быть однозначным признаком мерозин-позитивной ВМД, так как при ряде мутаций в гене мерозина некоторое количество белка синтезируется [20, 24, 40].

Результаты обследования находившейся под нашим наблюдением выборки больных ВМД и анализа данных литературы показали, что различные формы ВМД имеют некоторые особенности течения патологического процесса и формирования симптомов заболевания. В зависимости от особенностей клинических проявлений мы предлагаем выделять две основные группы ВМД – синдромальные и несиндромальные (таблица). Несиндромальные ВМД характеризуются диффузным поражением мышц при отсутствии вовлечения в процесс других органов и систем. Для синдромальных ВМД характерно сочетание симптомов мышечной дистрофии с пороками развития мозга и глаз и/или олигофренией. К синдромальным ВМД можно отнести три нозологические формы ВМД, которые обусловлены мутациями в восьми генах: болезнь Уокера–Варбург, мышечно-глазо-мозговой синдром и ВМД Фукуямы [56, 57]. Пороки развития мозга у больных с синдромальными вариантами ВМД различны и характеризуются нарушением миграции нейронов, гетеротопией, лиссэнцефалией и прогрессиру-

ющей гидроцефалией. У 50% больных возникают судороги. Наиболее частыми пороками развития глаз являются атрофия дисков зрительных нервов, микрофтальмия, катаракты, колобомы различных структур глаза и патология сетчатки [19, 40, 46, 54, 55]. Таким образом, клиническая картина этой группы заболеваний достаточно специфична и характерна для трех нозологических форм синдромальных ВМД.

Следующей группой являются восемь несиндромальных вариантов ВМД, обусловленных мутациями в одном локализованном и семи идентифицированных генах, кодирующих белки мерозин, ламин, интегрин, фукутин-связанный протеин, селенопротеин и α_1 -, α_2 - и α_3 -цепи коллагена 6-го типа. Все эти варианты имеют специфические особенности клинических проявлений, позволяющие предположить наличие той или иной нозологической формы даже при клиническом осмотре.

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене ламинина, мерозин-негативная ВМД 1А типа (OMIM 607855)

Мерозин-негативная ВМД – наиболее распространенный вариант этой группы заболеваний, на долю которого приходится от 30 до 50% в европейских популяциях и только 6% случаев в Японии [3, 50].

Описание этого генетического варианта было сделано в 1994 г. F.M.S. Tome et al., которые впервые выявили дефи-

цит мерозина в мышцах у больных с клиническими проявлениями ВМД [50]. В том же году D. Hillaire et al. локализовали ген *LAMA2* в области хромосомы 6q22–23, а годом позже A. Helbling-Leclerc et al. доказали роль мутаций в этом гене в этиологии ВМД [23, 26]. К настоящему времени идентифицировано более 80 мутаций в гене *LAMA2*, наличие которых обуславливает возникновение различных по тяжести клинических проявлений аллельных вариантов мерозин-негативной ВМД [13]. Кодируемый геном белок α_2 -цепи ламинина экспрессируется в базальной мембране поперечнополосатых мышц, структурах периферических нервов и центральной нервной системы (ЦНС). Считается, что его основная функция заключается в обеспечении сцепления миофибрилл мышечного волокна с коллагеновыми структурами межклеточных пространств.

К настоящему времени описано два основных клинических фенотипа мерозин-негативных ВМД, различающихся по тяжести течения, времени манифестации и особенностям клинических проявлений. Классическим вариантом этой группы заболеваний является ВМД типа 1А, манифестирующая в первые 6 мес жизни (наиболее часто – с рождения) и характеризующаяся тяжелым, прогрессирующим течением. В клинической картине доминирует миопатический паттерн симптомов. На начальных стадиях заболевания не отмечается вовлечение в процесс лицевой мускулатуры, однако по мере прогрессирования процесса в ряде случаев возникает наружная офтальмоплегия. Типичным для этого варианта заболевания является раннее возникновение контрактур как в крупных суставах, так и в межфаланговых суставах пальцев кистей. Больные никогда самостоятельно не ходят и садятся только с поддержкой. В ряде случаев отмечается раннее вовлечение в патологический процесс мышц, участвующих в акте дыхания и глотания, что приводит к возникновению респираторного дистресс-синдрома и дисфагии. Характерная особенность этого варианта ВМД – признаки поражения белого вещества головного мозга, выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). У некоторых больных обнаруживают признаки демиелинизации периферических нервов и снижения скорости распространения возбуждения при проведении ЭМГ. Наличие лейкопатии в большинстве случаев не приводит к появлению очаговой неврологической симптоматики и дефициту когнитивных функций. Так, по данным F. Muntoni, T. Voit, выполнивших обзорное исследование всех случаев мерозин-негативной ВМД, лишь у 6% больных отмечается умеренный интеллектуальный дефект, а у 8% – эписиндром [40]. Однако E. Bertini et al. приводят другие данные: интеллектуальный дефицит выявлен ими у 30% больных мерозин-негативной ВМД [8]. Под нашим наблюдением находилось 13 больных с мерозин-негативной ВМД, из них у 6 на МРТ наблюдались типичные признаки поражения белого вещества мозга, однако ни у одного больного не было отмечено задержки психоречевого развития, снижения интеллекта и наличия судорожных пароксизмов. Появление дезорганизации

перивентрикулярного белого вещества головного мозга и наличие у ряда больных признаков демиелинизации периферических нервов на ЭМГ ряд авторов объясняют наличием экспрессии ламинина α_2 в структурах ЦНС и периферической нервной системы [47]. В исследованиях F. Geranmayeh et al. у некоторых больных наряду с выявленной перивентрикулярной лейкопатией были отмечены выраженные аномалии развития мозга в виде микрогирии, агирии, полигирии, пахигирии, умеренной атрофии коры головного мозга и расширения желудочковой системы [20]. Уровень КФК у больных с врожденной формой мерозин-негативной мышечной дистрофии повышен умеренно и, как правило, не превышает показатель 1500 ед/л на 1-м году жизни больного. По мере прогрессирования заболевания уровень активности фермента снижается.

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене ламина, врожденная ламинопатия (OMIM 613205)

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене *LMNA A/C*, является одним из редких вариантов этой группы заболеваний. Первый пациент с этой нозологической формой ВМД был описан в 2004 г. E. Mercuri et al., а через 4 года у этого же больного была выявлена мутация в гене *LMNA A/C*, локализованном на длинном плече хромосомы 1 в локусе 1q21.2 [33, 45]. К настоящему времени описано только 4 мутации в этом гене (Leu380Ser, Arg249Trp, Gln358Lys, 94delAAG), причем все они обнаружены в гетерозиготном состоянии, что наряду с генеалогическими данными дало основание предполагать АД-тип наследования [57]. Кодируемый геном *LMNA A/C* белок ламин A/C локализован на внутренней поверхности ядерной мембраны и является якорем для ее мультипротеиновых комплексов.

Клинические симптомы этого варианта ВМД возникают с рождения. В некоторых случаях уже внутриутробно отмечается слабое шевеление плода, а после рождения у больных наблюдается минимальное моторное развитие на фоне диффузной мышечной гипотонии, максимально выраженной в аксиальных группах мышц, проксимальных группах верхних конечностей и дистальных группах нижних конечностей, с ранним формированием контрактур голеностопных и межфаланговых суставов. Таким больным зачастую требуется дыхательная поддержка при помощи искусственной вентиляции легких из-за часто возникающих апноэ. Характерным признаком для этой формы ВМД является скрытое или явное нарушение сердечного ритма. При более мягком течении этого варианта ВМД больные могут стоять с поддержкой, но слабость мышц шеи с плохим контролем головы (“свисающая голова”), формирование ригидности мышц спины и развитие торакального лордоза присутствуют всегда. Уровень КФК всегда повышен. В мышечном биоптате специфических изменений не выявляется, а из неспецифических характерны атрофия мышечных волокон (в основном 1-го типа) и наличие маркеров воспалительного процесса [8, 33, 40].

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене α_7 -цепи интегрина (OMIM 613204)

Этот генетический вариант ВМД, по-видимому, встречается крайне редко. К настоящему времени описано лишь три пациента из Японии с ВМД, обусловленной мутацией в гене α_7 -цепи интегрина. Первое описание было сделано в 1998 г. Y.K. Hayashi et al., которые сообщили о 3-летнем мальчике и 11-летней девочке с изолированной ВМД. Они же локализовали и идентифицировали на хромосоме 12q13.2 ген *ITGA7*, ответственный за развитие этой формы ВМД [22]. Показано, что продуктом гена является α -субъединица интегрина β_1 – трансмембранного белка, который выполняет функции рецептора ламинина (мерозина) и играет важную роль в обеспечении дифференцировки миобластов в эмбриональном периоде [40, 41, 43]. Все описанные больные этой группы никогда не стояли и не ходили без поддержки, имели нормальный интеллект, неизмененную картину МРТ головного мозга, у них отсутствовали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, показатели КФК были резко повышенными, только у одной 12-летней больной отмечались приступы диспноэ [22, 41]. Для этой нозологической формы нехарактерно возникновение контрактур суставов.

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене селенопротеина N, синдром ригидного позвоночника (OMIM 602771)

Синдром ригидного позвоночника (СРП) – также один из редких генетических вариантов ВМД, обусловленных мутациями в гене *SEPN1*, расположенном на хромосоме 1p35–36 [35, 36]. Кодированный геном белок селенопротеин N является гликопротеином из семейства селеноцистеинсодержащих белков, локализованных в эндоплазматическом ретикулеуме [44]. Его функции окончательно не выяснены. Основное количество селенопротеина N обнаружено в фетальных предшественниках поперечнополосатых мышц, что свидетельствует о важной роли белка в раннем миогенезе.

Первое описание заболевания было сделано V. Dubowitz в 1973 г., в 1980 г. H.H. Goebel et al. установили АР-тип наследования заболевания [17, 21]. Этот вариант ВМД характеризуется вариабельностью возраста начала и тяжести течения заболевания [8, 18]. В большинстве случаев клинические проявления СРП возникают в возрасте до 1 года и характеризуются диффузной мышечной гипотонией с вовлечением лицевой мускулатуры. У части больных отмечается респираторный дистресс-синдром и эпизоды ночного апноэ. Несмотря на раннее возникновение клинических проявлений, у большинства больных не наблюдается грубой задержки темпов моторного развития, а психоречевое развитие всегда соответствует возрасту.

Характерной особенностью СРП, позволившей выделить его в качестве самостоятельной нозологической единицы, является плохой контроль удержания головы (“свисающая голова”) с последующим формированием (в возрасте от 3 до 7 лет) ригидности мышц шеи и спины, а также фиксированного сколиоза в шейном и груднопоясничном отделах позвоночника. По мере прогрессирования заболевания могут появляться тугоподвижность в крупных суставах конечностей и деформация грудной клетки, усугубляющая респираторные нарушения, которые на 2–3-м десятилетии жизни могут стать жизнеугрожающими. При ЭМГ выявляются умеренные признаки первично-мышечного поражения. Активность КФК в плазме крови в большинстве случаев не изменена или повышена незначительно (до 380 ед/л при норме до 70 ед/л) [8, 18]. В биоптате мышечных волокон выявляются неспецифические изменения, общие для первично-мышечного характера поражения.

Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене фукутин-связанного протеина; ВМД с псевдогипертрофиями мышц (OMIM 606612)

Первое сообщение о больных с этим редким нозологическим вариантом ВМД было сделано в 2001 г. M. Brockington et al. [10]. Белковым продуктом гена *FKRP*, расположенного на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.3, является фермент семейства гликозилтрансфераз, который обеспечивает гликозилирование и посттрансляционную модификацию α - и β -дистрогликанов [5, 25]. В связи с этим мышечные дистрофии, возникающие в результате мутаций в гене, относят к группе дистрогликанопатий. Эта нозологическая форма ВМД наследуется по АР-типу и в большинстве случаев проявляется врожденной мышечной гипотонией, гипорефлексией в сочетании с гипертрофией мышц, особенно икроножных. Однако клинические проявления могут отличаться значительным разнообразием. Так, описано несколько клинических фенотипов этой группы заболеваний, представленных как изолированной ВМД, так и сочетающейся с пороками развития мозга и глаз и/или задержкой психоэмоционального развития [7, 30, 34, 51]. Такая вариабельность, по мнению E. Mercuri et al., обусловлена степенью нарушения процессов гликозилирования дистрогликанов [32].

Также известно, что мутации в гене *FKRP* не только могут вызывать ВМД, но и приводят к возникновению одного из частых вариантов поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД 2I типа) с АР-типом наследования и манифестацией после периода нормального моторного развития [1, 12]. Показано, что на его долю приходится от 2,6 до 37,0% всех случаев АР-типа ПКМД [2].

При указанной нозологической форме уровень КФК повышается в 10 раз и более независимо от возраста начала заболевания и даже с рождения может иметь показатели от 3 до 8 тыс. ед/л [40, 46].

Врожденные мышечные дистрофии, обусловленные мутациями в трех цепях гена коллагена 6-го типа: врожденная склероатоническая миодистрофия Ульриха (OMIM 254090) и ВМД с контрактурами типа Бетлема (OMIM 158810)

Врожденная склероатоническая миодистрофия была впервые описана O. Ullrich в 1930 г. [52]. Этот генетический вариант ВМД обусловлен мутациями в генах α_1 -, α_2 -, α_3 -цепей коллагена 6-го типа, локализованных на хромосомах 21q22.3 и 2q37 [14, 27, 53]. Коллаген 6-го типа экспрессируется в экстрацеллюлярном матриксе различных типов клеток. Считается, что он может быть якорем клетки или мостом между различными типами клеток.

В большинстве случаев заболевание имеет АР-тип наследования и возникает с рождения или в период новорожденности. Первыми признаками ВМД Ульриха являются контрактуры крупных суставов в сочетании со слабостью и атрофиями проксимальных мышечных групп [40, 53]. Отличительной особенностью этой нозологической формы ВМД служит раннее формирование контрактур в крупных суставах конечностей на фоне выраженной гипермобильности межфаланговых суставов кистей. У всех больных отмечается задержка темпов раннего моторного развития. В некоторых случаях в процесс вовлекается лицевая мускулатура. По мере прогрессирования заболевания развиваются кифоз и сколиоз, иногда тортиколлис. Часто выявляются стигмы дизэмбриогенеза: арковидное небо и арахнодактилия. Интеллект больных не изменяется. Уровень КФК повышается незначительно или остается в пределах нормы.

Аллельным вариантом врожденной склероатонической миодистрофии Ульриха является ВМД с контрактурами типа Бетлема, которая наследуется по АД-типу [28, 49]. Заболевание впервые описано J. Bethlem, van G.K. Wijngaarden в 1976 г. [9]. Этот генетический вариант несиндромальной ВМД также обусловлен мутациями в гене α_1 -, α_2 -, α_3 -цепей коллагена 6-го типа, но в гетерозиготном состоянии [28, 48]. Заболевание дебютирует в неонатальном периоде с возникновения мышечной гипотонии с наибольшей заинтересованностью проксимальных отделов конечностей, причем в большей степени страдают разгибательные группы мышц. Лицевая мускулатура, как правило, интактна. Характерно раннее развитие контрактур в локтевых, голеностопных и межфаланговых суставах кистей [40, 49]. Течение заболевания медленно прогрессирующее, в ряде случаев отмечаются периоды улучшения состояния. Активность КФК не изменяется. При морфологическом исследовании мышечного биоптата выявляются атрофия и фиброз волокон 1-го типа и, в ряде случаев, некротизирование мышечных волокон.

Врожденная мышечная дистрофия с респираторным дистресс-синдромом и гипертрофией мышц (OMIM 604801)

F. Muntoni et al. в 1998 г. описали 4 больных из Объединенных Арабских Эмиратов, рожденных в кровнородствен-

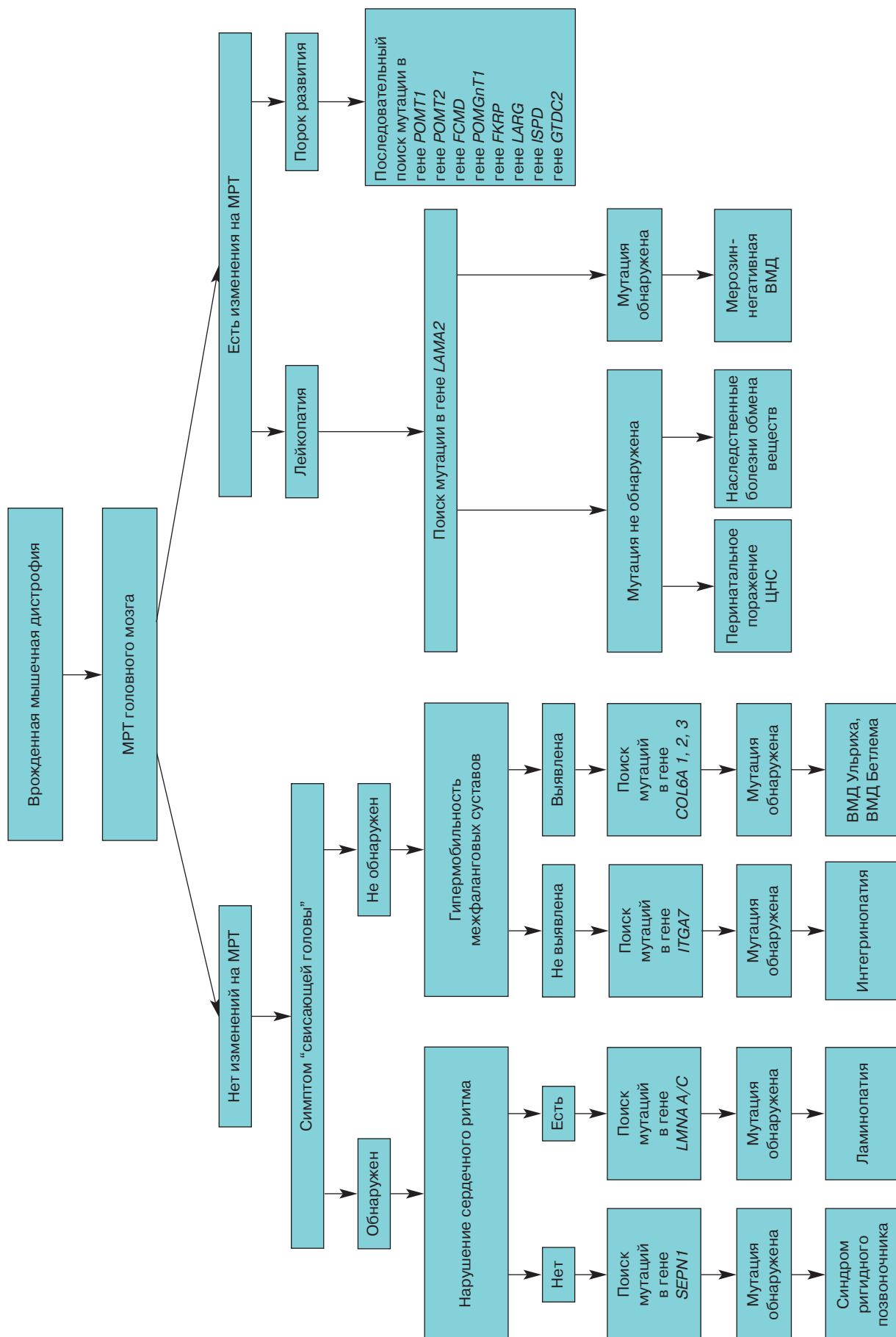
ном браке, у которых наблюдались симптомы ВМД и имелся дефицит мерозина в мышечном биоптате [39]. Однако вскоре было установлено, что дефицит мерозина носит вторичный характер, так как мутации в кодирующем его гене на хромосоме 6q22–23 выявлено не было. В клинической картине у всех больных присутствовала генерализованная мышечная гипертрофия, слабость лицевой мускулатуры, кивательных мышц, проксимальных отделов конечностей, ригидность спины, формирующиеся контрактуры голеностопных суставов, респираторные нарушения. Изменений на МРТ головного мозга и нарушения интеллекта не отмечалось. Уровень КФК был резко повышен. Через 2 года M. Brockington et al. доложили еще о 2 больных из Германии с этой редкой нозологической формой ВМД и предложили назвать ее ВМД 1В типа с вторичным дефицитом мерозина [11]. Обнаружено сцепление заболевания с маркерами хромосомы 1q42, однако до настоящего времени ген, ответственный за развитие заболевания, не локализован.

Алгоритм диагностики ВМД

Результаты анализа данных литературы, а также обследования находившихся под нашим наблюдением больных с различными нозологическими формами ВМД позволили нам предложить алгоритм молекулярно-генетической диагностики отдельных нозологических форм этой группы заболеваний (рисунок). При формировании диагностических алгоритмов генетически гетерогенных групп наследственных заболеваний, как правило, учитываются два показателя – частота встречаемости определенных генетических вариантов и особенности их клинических проявлений. В основу предложенного нами алгоритма диагностики ВМД положены прежде всего различия в характере клинических проявлений и результатов ряда параклинических исследований. Это обусловлено как отсутствием точных данных о доле различных генетических вариантов в структуре этой патологии, так и наличием особенностей клинической картины отдельных нозологических форм.

Учитывая, что в большинстве проведенных исследований наиболее частым генетическим вариантом является мерозин-негативная ВМД, для которой характерно наличие специфической перивентрикулярной лейкопатии, на первом этапе диагностики всем больным рекомендовано проведение МРТ головного мозга.

При выявлении патологии головного мозга оценивается ее характер. При наличии выраженных пороков развития головного мозга, таких как лиссэнцефалия, микроцефалия, пахигирия, полигирия и т.п., диагностируется синдромальная ВМД из группы дистрогликанопатий, обусловленных мутациями в восьми различных генах. Учитывая, что основное количество случаев синдромальных ВМД в большинстве европейских популяций обусловлено мутациями в гене *POMT1*, диагностический поиск следует начинать с поиска мутаций в этом гене [6, 8, 31, 40]. В исследованиях, проведенных E. Mercuri et al. в 2009 г., установлено,



Оригинальная схема алгоритма диагностики ВМД.

что мутации в этом гене определяются у 20% больных с синдромальными ВМД [31]. Также показано существование по крайней мере трех аллельных вариантов болезни Уокера–Варбург, обусловленных мутациями в этом гене [16, 56]. Один из этих вариантов, обозначаемый как мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (МДД) 1А типа, характеризуется тяжелым течением с выраженными пороками развития мозга и глаз в сочетании с тяжелой мышечной дистрофией и ранним летальным исходом. Второй вариант, обозначаемый как МДД 1В типа, имеет среднетяжелое течение и характеризуется менее выраженными пороками развития мозга и глаз. При третьем аллельном варианте – МДД 1С типа – нехарактерно наличие пороков развития мозга и глаз. У больного отмечается сочетание симптомов ВМД с олигофренией. Наличие клинического полиморфизма этого генетического варианта следует учитывать при планировании молекулярно-генетического анализа с целью уточнения генетического варианта синдрома Уокера–Варбург.

Алгоритм молекулярно-генетической диагностики этой группы ВМД в Японии следовало бы начинать с диагностики ВМД Фукуямы, а у больных из финской популяции – с поиска мутаций в гене *POMGnT1*, так как установлено преобладание той или иной формы ВМД в различных популяциях мира. Выявлено, что мышечная дистрофия Фукуямы наиболее распространена в Японии и достаточно редко встречается в европейских популяциях, а мышечно-глазо-мозговой синдром является специфической болезнью для финской популяции [19, 29, 40, 46].

Таким образом, при наличии вышеперечисленной клинической симптоматики у больного из российской популяции диагностический поиск следует начинать с идентификации синдрома Уокера–Варбург, обусловленного мутацией в гене *POMT1*. При отсутствии мутаций в этом гене поиск этиологического фактора может осуществляться на основании последовательного анализа мутаций в генах *POMT2*, *FCMD*, *POMGnT1*, *FKRP*, *LARG*, *ISPD*, *GTDC2*.

При отсутствии пороков развития мозга и наличии перивентрикулярной лейкопатии проводится анализ мутаций в гене *LAMA2*, ответственном за возникновение мерозин-негативной ВМД. Необходимо учитывать, что у большинства больных с этим нозологическим вариантом патология белого вещества головного мозга не сопровождается симптомами поражения ЦНС. При наличии этих симптомов и отсутствии мутаций в гене мерозина в плане дифференциальной диагностики можно рассматривать наследственные болезни обмена (прежде всего лейкодистрофии и митохондриальные заболевания) или перинатальное поражение головного мозга.

При отсутствии патологических изменений на МРТ головного мозга у больных с клиническими симптомами ВМД необходимо прежде всего обращать внимание на несколько специфических клинических признаков, таких как преимущественное поражение аксиальной группы мышц, приводящее к симптому “свисающей головы”, наличие пора-

жения дистальных отделов нижних конечностей, а также на наличие нарушения сердечного ритма и функции дыхания. При наличии этих признаков у больного необходимо в первую очередь проводить поиск мутаций в гене *LMNA A/C*, а при отсутствии мутации в этом гене – поиск мутаций в гене *SEPN1*, ответственном за развитие СРП. Учитывая, что СРП и врожденные ламинопатии – редкие генетические варианты ВМД и тот факт, что по мере прогрессирования заболевания возникает модификация клинической картины (например, ригидность в груднопоясничном отделе позвоночника зачастую формируется только к 3-летнему возрасту), определить приоритетность поиска мутаций в этих двух генах у больного раннего возраста затруднительно.

При отсутствии выраженного поражения аксиальных мышц и раннем возникновении контрактур в крупных суставах при гипермобильности в межфаланговых суставах кистей в первую очередь необходимо диагностировать ВМД Ульриха. Учитывая, что ДНК-диагностика этого заболевания затруднительна, так как к его возникновению приводят мутации в генах трех цепей коллагена 6-го типа, имеющих значительное сходство нуклеотидных последовательностей, основным диагностическим методом является иммуногистохимический анализ биоптатов мышц.

Анализ мутаций в последнем известном на сегодняшний день гене, приводящем к возникновению ВМД, – *ITGA7*, следует проводить в последнюю очередь при наличии изолированной формы заболевания и отсутствии специфических клинических признаков.

Список литературы

1. Дадали Е.Л. и др. // Мол.-биол. технол. в мед. практике. 2009. № 13. С. 174.
2. Рыжкова О.П. и др. // Мед. генетика. 2011. № 2. С. 17.
3. Allamand V., Guicheney P. // Eur. J. Hum. Genet. 2002. V. 10. P. 91.
4. Batten F. // Brain. 1903. V. 26. P. 147.
5. Beedle A.M. et al. // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 16713.
6. Beltran-Valero de Bernabé D. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 71. P. 1033.
7. Beltran-Valero de Bernabé D. et al. // J. Med. Genet. 2004. V. 41. P. 61.
8. Bertini E. et al. // Semin. Pediatr. Neurol. 2011. V. 18. P. 277.
9. Bethlem J., van Wijngaarden G.K. // Brain. 1976. V. 99. P. 91.
10. Brockington M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. P. 1198.
11. Brockington M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 66. P. 428.
12. Brockington M. et al. // Hum. Mol. Genet. 2001. V. 10. P. 2851.
13. Bushby K. et al. // Brain. 1998. V. 121. P. 581.
14. Camacho Vanegas O. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P. 7516.
15. Clement E.M. et al. // Neuromusc. Dis. 2012. V. 22. P. 522.
16. Clement E.M. et al. // Am. J. Med. Genet. 1989. V. 32. P. 195.
17. Dubowitz V. // Proc. Roy. Soc. Med. 1973. V. 66. P. 219.
18. Flangian K.M. et al. // Ann. Neurol. 2000. V. 47. P. 152.
19. Fukuyama Y. et al. // Paediatr. Univ. Tokyo. 1960. V. 4. P. 5.
20. Geranmayeh F. et al. // Neuromusc. Dis. 2010. V. 20. P. 241.
21. Goebel H.H. et al. // Brain Dev. 1980. V. 2. P. 387.
22. Hayashi Y.K. et al. // Nat. Genet. 1998. V. 19. P. 94.
23. Helbling-Leclerc A. et al. // Nat. Genet. 1995. V. 11. P. 216.
24. Herrmann R. et al. // Eur. J. Pediatr. 1996. V. 155. P. 968.
25. Hewitt J.E. // Biochim. Biophys. Acta. 2009. V. 1792. P. 853.
26. Hillaire D. et al. // Hum. Mol. Genet. 1994. V. 3. P. 1657.

27. Ishikawa H. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 920.
28. Jobsis G.J. et al. // Nat. Genet. 1996. V. 14. P. 113.
29. Many H. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V. 306. P. 93.
30. Mercuri E. et al. // Ann. Neurol. 2003. V. 53. P. 537.
31. Mercuri E. et al. // Neurology. 2009. V. 72. P. 1802.
32. Mercuri E. et al. // Neuropediatrics. 2000. V. 31. P. 186.
33. Mercuri E. et al. // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 690.
34. Mercuri E. et al. // Arch. Neurol. 2006. V. 63. P. 251.
35. Moghadaszadeh B. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1998. V. 62. P. 1439.
36. Moghadaszadeh B. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 29. P. 17.
37. Mostacciuolo M.L. et al. // Hum. Genet. 1996. V. 97. P. 277.
38. Muntoni F. et al. // Neuromuscul. Disord. 2002. V. 12. P. 889.
39. Muntoni F. et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. 1998. V. 1. P. 19.
40. Muntoni F., Voit T. // Neuromuscul. Disord. 2004. V. 14. P. 635.
41. Nakashima H. et al. // Dev. Med. Child Neurol. 2009. V. 51. P. 245.
42. Oppenheim H. // Mschr. Psychiat. Neurol. 1900. V. 8. P. 232.
43. Pegoraro E. et al. // Am. J. Pathol. 2002. V. 160. P. 2135.
44. Petit N. et al. // Hum. Mol. Genet. 2003. V. 12. P. 1045.
45. Quijano-Roy S. et al. // Ann. Neurol. 2008. V. 64. P. 177.
46. Santavuori P. et al. // Neuropädiatrie. 1977. V. 8. P. 550.
47. Shorer Z. et al. // J. Child Neurol. 1995. V. 10. P. 472.
48. Speer M.C. et al. // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. P. 1043.
49. Speer M.C. et al. // Am. J. Med. Genet. 1995. V. 58. P. 197.
50. Tome F.M.S. et al. // Comp. Rend. Acad. Sci. (Paris). 1994. V. 317. P. 351.
51. Topaloglu H. et al. // Neurology. 2003. V. 60. P. 988.
52. Ullrich O. // Z. Ges. Neurol. Psychiat. 1930. V. 126. P. 171.
53. Vanegas O.C. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. 2001. V. 98. P. 7516.
54. Walker A.E. // Arch. Neurol. Psychol. 1942. V. 48. P. 13.
55. Warburg M. // Am. J. Ophthalmol. 1978. V. 85. P. 88.
56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=607855>
57. <http://neuromuscular.wustl.edu/syncm.html>



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166