

ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Китаева В.Е., Котов А.С., Бунак М.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия

Резюме. Прогрессирующие мышечные дистрофии представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний, характеризующихся первичным поражением скелетной мускулатуры невоспалительного характера. Несмотря на то что наследственные миопатии могут дебютировать в любом возрасте и поражать различные группы мышц, у большинства из них имеются общие клинические признаки. Помимо молекулярно-генетических, имеется множество других методов диагностики, помогающих поставить правильный диагноз (исследование креатинкиназы в сыворотке крови, КТ и МРТ пораженных мышц; гистологическое исследование, иммуноблоттинг и иммуноцитохимическое исследование биоптата пораженной мышцы и др.). В настоящее время ведутся исследования по лечению различных прогрессирующих мышечных дистрофий, а для мышечной дистрофии Дюшенна имеются зарегистрированные в России (аталурен) и за рубежом (этеплирсен, голодирсен, вилтолартен) специфические лекарственные препараты. Представлены основные данные по клинике, диагностике и лечению наиболее распространенных форм прогрессирующих мышечных дистрофий.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия; мышечная дистрофия Дюшенна; атакурен; этеплирсен; голодирсен; вилтолартен.

Для цитирования: Китаева В.Е., Котов А.С., Бунак М.С. Прогрессирующие мышечные дистрофии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):43–57. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-43-57

Для корреспонденции: Китаева В.Е., e-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Китаева В.Е., <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>; e-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Котов А.С., <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>; e-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Бунак М.С., <https://orcid.org/0000-0001-6436-0249>; e-mail: mark-bunak@mail.ru

PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHIES

Kitaeva V.E., Kotov A.S., Bunak M.S.

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract. Progressive muscular dystrophies are a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary diseases characterized by a non-inflammatory primary lesion of skeletal muscles. Although hereditary myopathies can debut at any age and can affect various muscle groups, most muscular dystrophies share common clinical features. In addition to molecular genetic methods, there are many other diagnostic methods that help to make a correct diagnosis (study of creatine kinase in blood serum, CT and MRI of the affected muscles; histological examination, immunoblotting and immunocytochemical study of a biopsy of the affected muscle, etc.). Currently, for many of these diseases therapeutic studies are underway and there are medicines for Duchenne muscular dystrophy registered in Russia (ataluren) and abroad (eteplirsen, golodirsen, viltolartsen). The lecture presents basic data of the clinical picture, diagnosis and treatment of the most common forms of progressive muscular dystrophies.

Key words: progressive muscular dystrophy; Duchenne muscular dystrophy; ataluren; eteplirsen; golodirsen; viltolartsen.

For citation: Kitaeva V.E., Kotov A.S., Bunak M.S. Progressive muscular dystrophies. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(2):43–57. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-43-57

For correspondence: Kitaeva V.E., e-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kitaeva V.E., <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>; e-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Kotov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>; e-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Bunak M.S., <https://orcid.org/0000-0001-6436-0249>; e-mail: mark-bunak@mail.ru

Сокращения:

КПМД — конечностно-поясная мышечная дистрофия; ЛЛПМД — лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия; МД — миотоническая дистрофия; МДБ — мышечная дистрофия Беккера; МДД — мышечная дистрофия Дюшенна; МДЭД — мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса; ОФМД — окулофарингеальная мышечная дистрофия; ПМД — прогрессирующие мышечные дистрофии; Cas 9 — CRISPR associated protein 9; CRISPR — clustered regularly interspaced short palindromic repeats; GSK3- β — glycogen synthase kinase 3 beta; HPO — Human Phenotype Ontology; LGMD — limb-girdle muscular dystrophy; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man; PABPN1 — polyadenylate-binding nuclear protein 1.

Введение

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) являются наследственными миопатиями и представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся первичным поражением скелетной мускулатуры невоспалительного характера.

Несмотря на то что наследственные миопатии могут дебютировать в любом возрасте у мужчин и женщин и поражать различные группы мышц, у большинства миопатий имеются общие признаки:

- мышечная слабость;
- снижение мышечного тонуса;
- атрофии мышц, иногда сочетающиеся с псевдогипертрофиями (мышцы увеличиваются в объеме, однако вместо истинной гипертрофии мышечных волокон происходит замещение мышечной ткани жировой и соединительной);
- симметричность поражения мышц;
- полная или частичная утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях;
- своеобразный двигательный паттерн (миопатические приемы, компенсирующие пораженные мышцы);
- повышение уровня креатинкиназы в крови;
- скелетные аномалии;
- нарушения дыхания и сердечного ритма.

Классификация мышечных дистрофий создавалась на основании клинической картины и данных патоморфологических исследований. Так, появилось разделение миопатий по признаку наследования. В последние годы миодистрофии классифицируются на основе генетических исследований, то есть выявленных у пациентов, их родственников и случайных носителей генетических мутаций. На данный момент существует 3 международных системы номенклатуры и классификации редких болезней, которые дополняют друг друга: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, менделевское наследование у человека), отражающая гены и генные заболевания; Orphanet, отражающая редкие заболевания и орфанные препараты; HPO (Human Phenotype Ontology, онтология фенотипа человека),

отражающая особенности фенотипа человека при наследственных заболеваниях.

Мы представляем характерные особенности самых распространенных и хорошо изученных форм мышечных дистрофий: мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), мышечная дистрофия Беккера (МДБ), конечностно-поясная мышечная дистрофия (КПМД), мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (МДЭД), лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД), миотоническая дистрофия (МД), окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД).

Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера

Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера (англ. Duchenne and Becker muscular dystrophies), или дистрофиопатии, вызваны мутацией в гене DMD, кодирующем дистрофин, с X-сцепленным рецессивным наследованием. Встречаются в основном у лиц мужского пола.

При МДД происходит повреждение мышц из-за полного отсутствия сарколеммального белка дистрофина. МДБ вызывается дефицитом дистрофина.

Дистрофин обеспечивает поддержание стабильности сарколеммы [1].

Для этих мышечных дистрофий характерно начальное поражение мышц тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей. МДД, как правило, начинается раньше и протекает тяжелее МДБ.

МДД — самая частая из детских миопатий, встречается примерно у 1/3500–1/9300 мужчин. Клинически дебютируют в возрасте около 4 лет.

Первыми ее симптомами, которые замечают родители у ребенка, могут быть общая задержка двигательного развития, задержка формирования ходьбы и речи; нарушения походки, включая постоянную ходьбу на носках из-за укорочения ахиллова сухожилия и вперевалку вследствие слабости средних ягодичных мышц [1]; трудности в обучении.

Заболевание обычно начинается с развития симметричной слабости в тазовом поясе и проксимальных отделах нижних конечностей, что и вызывает трудности при ходьбе, подъеме по лестнице, беге, прыжках и вставании из положения сидя на корточках.

Как правило, спустя несколько лет начинают поражаться вышележащие мышцы: туловища, плечевого пояса и проксимальных отделов верхних конечностей, шеи. Позднее возможно вовлечение мышц лица, при этом поражение экстраокулярных мышц нехарактерно. Появление слабости дыхательных мышц (межреберных мышц, диафрагмы) способствует возможному развитию пневмонии.

При клиническом осмотре могут отмечаться:

- крыловидные лопатки — лопатки отступают от грудной клетки вследствие слабости передних зубчатых мышц;
- псевдогипертрофии мышц (чаще икроножных мышц);
- контрактуры мышц и суставов, ретракции сухожилий суставов (часто ахиллова сухожилия, локтевых суставов);

- нарушение осанки (часто сколиоз);
- частые падения при ходьбе;
- использование своеобразных миопатических приемов, например прием Говерса при вставании из положения лежа на животе или с корточек, который заключается в последовательной опоре руками о пол, голени, колени, бедра;
- утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях.

Может развиваться поражение сердца (часто гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма); наблюдаются аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожность, обсессивно-компульсивное расстройство.

К 12 годам большинство больных утрачивает способность ходить. Гаплотип гена LTBP4 дополнительно влияет на возраст потери способности передвигаться [2]. Тотальное нарушение синтеза дистрофина ведет к драматическим последствиям — продолжительность жизни у большинства больных составляет не более 25–26 лет, при самом лучшем уходе пациенты могут прожить до 30–40 лет. Причиной смерти часто становятся осложненная пневмония или прогрессирующая кардиомиопатия.

МДБ встречается реже и протекает доброкачественнее, чем МДД. Клинические признаки проявляются, за редкими исключениями, в возрастном интервале от 8 до 25 лет, общая продолжительность жизни может не уменьшаться. В максимальной степени поражаются мышцы нижних конечностей и таза, хотя нередко встречается и вовлечение мышц верхней половины тела. Поражение мышц лица нехарактерно. На поздних стадиях болезни возможно вовлечение дыхательных мышц.

При клиническом осмотре могут быть выявлены вышеперечисленные симптомы МДД, однако они выражены в меньшей степени.

Поражение сердца у пациентов с мышечной дистрофией Беккера встречается редко; когнитивные нарушения могут отмечаться, однако они менее выражены, чем при МДД.

Причиной смерти также могут стать те же причины, что и при МДД.

Выделяют также симптоматические формы этих форм мышечной дистрофии у женщин — носительниц мутации в гене DMD с менее тяжелыми проявлениями.

Диагностика МДД и МДБ включает [3]:

- сбор анамнеза болезни пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультации кардиолога (включая проведение ЭКГ), психиатра;
- исследование крови на креатинфосфокиназу (показатель в 100–200 раз выше нормы при МДД и в 10–100 раз выше нормы при МДБ);
- КТ и МРТ пораженных мышц, выявляют изменение морфологической структуры мышц в виде замещения мышечной ткани соединительной и жировой тканями с атрофическими изменениями мышц. При КТ-исследовании

соединительная и жировая ткани выглядят гиподенсивными, при МРТ — гиперинтенсивными в режимах T1 и T2. Визуализационные исследования помогают проводить дифференциальную диагностику с другими формами мышечной патологии (например, выявление отека мышечной ткани при миозитах, травматических повреждениях и др.);

- вестерн-блоттинг и иммуноцитохимическое (иммуногистохимическое) исследование дистрофина. Оба исследования проводятся с использованием специфических антител, направленных на дистрофин;
- фосфорную МР-спектроскопию, исследует содержание ядер фосфора-31 (^{31}P) в участке исследуемой ткани, что дает возможность оценивать pH, концентрацию метаболитов (например, фосфодиэфира, неорганического фосфата, креатинфосфата, АТФ и др.). Это позволяет оценить метаболизм в мышечной ткани. МР-спектроскопия является безопасным методом, поэтому ее можно использовать для динамического наблюдения за пациентом и оценки эффективности проводимой терапии;
- молекулярно-генетическое исследование — определение мутации в гене DMD;
- пренатальную диагностику, она возможна для семей, в которых имеются больной или носитель с подтвержденным с помощью молекулярно-генетического исследования диагнозом. Она включает предимплантационную (при использовании методов экстракорпорального оплодотворения) и собственно пренатальную диагностику с помощью молекулярно-генетических методов. К инвазивным методам относятся иммуноцитохимическое исследование биоптата мышц и определение уровня креатинкиназы в крови плода.

Дифференциальная диагностика МДД и МДБ проводится как между ними, так и с другими заболеваниями. Среди ПМД важно дифференцирование с КПМД и с МДЭД. Также проводится дифференциальная диагностика со спинальной мышечной атрофией, дилатационной кардиомиопатией без других системных поражений, синдромом Барта [3]:

- КПМД встречается не только у лиц мужского пола, но и у женского; дифференциальной диагностике помогают иммуноцитохимическое исследование и иммуноблоттинг биоптата пораженных мышц или других тканей, молекулярно-генетическое исследование;
- МДЭД также встречается у лиц обоих полов; характерно развитие контрактур суставов и ретракций сухожилий до 20 летнего возраста, затем развивается слабость в плечевых или лопаточных и малоберцовых мышцах; дифференциальной диагностике помогают те же лабораторные исследования;
- спинальная мышечная атрофия встречается у лиц обоих полов. Характерно развитие симптомов поражения нижнего мотонейрона.

В дифференциальной диагностике помогают электронейромиография и вышеперечисленные лабораторные исследования;

- дилатационная кардиомиопатия может быть врожденной и приобретенной; при этом не обнаруживается поражение скелетных мышц. В дифференциальной диагностике с врожденной формой дилатационной кардиомиопатии помогает молекулярно-генетическое исследование;
- при синдроме Барта кардиомиопатия почти всегда проявляется в возрасте до 5 лет; характерна задержка роста, которая сменяется постпубертатным скачком роста. В дифференциальной диагностике помогают лабораторные исследования.

Лечение мышечных дистрофий можно разделить на специфическое и неспецифическое в зависимости от того, происходит ли воздействие на этиологический фактор заболевания (специфическое лечение) или нет (неспецифическое лечение).

Специфическая терапия дистрофинопатий включает [3]:

- этеплирсен (eteplirsen, exondys 51) — препарат, представляющий собой антисмысловой олигонуклеотид, то есть короткие нуклеотидные последовательности, что используется в антисмысловой терапии с восстановлением рамки считывания информации. Лечение заключается в использовании антисмысловых олигонуклеотидов, комплементарных определенному участку предшественника матричной РНК (пре-мРНК), при взаимодействии с которой происходит изменение сплайсинга пре-мРНК, и как следствие изменение экспрессии закодированного патологического белка. Этеплирсен запускает выбрасывание экзона 51 (самая частая мутация в гене DMD) во время сплайсинга пре-мРНК. Выбрасывание экзона 51 изменяет рамку считывания и способствует экспрессии усеченного, но частично функционального дистрофина [4]. Этот препарат стал первым лекарством, одобренным в США для лечения пациентов при МДД; тем не менее производитель должен провести дальнейшие его исследования [5, 6];
- антисмысловые олигонуклеотиды, запускающие выбрасывание экзона 53, способствуют синтезу усеченного, но частично функционального белка дистрофина. Такие антисмысловые олигонуклеотиды используются в препаратах голодирсен (golodirsen, vyondys 53) [7] и вилтолларсен (viltolarsen, viltepso) [8]. Оба препарата зарегистрированы в США в 2019 и 2020 гг., вилтолларсен зарегистрирован в Японии в 2020 г.;
- аталурен (ataluren, translarna). 10–15% пациентов с МДД несут нонсенс-мутацию — точечную мутацию в последовательности ДНК, которая приводит к появлению стоп-кодона, в результате чего происходит преждевременная терминация синтеза дистрофина [9]. Аталурен

способствует рибосомному считыванию, позволяя обходить патогенный вариант и продолжать процесс трансляции с образованием функционирующего белка. В августе 2014 г. Европейским агентством по лекарственным средствам было предоставлено условное одобрение препарата translarna для лечения МДД. В США translarna не одобрен для лечения мышечной дистрофии Дюшенна [3], так как в проведенных исследованиях не было получено убедительных данных о пользе препарата. В России препарат был зарегистрирован в ноябре 2020 г.;

- генная терапия: ведутся исследования с восстановлением экспрессии дистрофина путем введения рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов, которые доставляют функциональный транскрипт дистрофина (микро- или минидистрофиновые гены дистрофина) [10–12] или компоненты редактирования генов [13–16];
- геномное восстановление: ведутся исследования с редактированием генома, опосредованного CRISPR/Cas 9 (короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами, с белком 9) [14–16].

Неспецифическая терапия (находится в стадии исследования) [3]:

- инактивация миостатина с помощью антител (белок миостатин оказывает тормозящее действие на рост мышц) [17];
- клеточная терапия: трансплантация мышечных сателлитных клеток — естественного источника клеток для регенерации мышц [18, 19];
- идебенон — ноотроп с антиоксидантным действием [20, 21]. Препараты с идебеноном зарегистрированы в России (целестаб, нейромет и др.).

Конечностно-поясная мышечная дистрофия

КПМД (англ. limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) — собирательное название для более чем 30 заболеваний с аутосомно-доминантным (LGMDD1,2,3...) и аутосомно-рецессивным (LGMDR1,2,3...) наследованием, перечень которых обновлен в последней классификации [22].

Аутосомно-рецессивные формы, как правило, дебютируют в детском и подростковом возрасте и отличаются более тяжелым течением. Аутосомно-доминантные формы проявляются в зрелом возрасте.

Каждый тип КПМД имеет свои особенности. Часто заболевание дебютирует с поражения мышц проксимальных отделов нижних конечностей. Затем могут вовлекаться мышцы тазового и плечевого поясов, плечей, голеней, предплечий. Возможно поражение дыхательных мышц. Вовлечение других мышц встречается при некоторых типах КПМД (например, при LGMDR8 поражаются мышцы лица и шеи [23]).

При клиническом осмотре могут также отмечаться:

- крыловидные лопатки (рис. 1);
- псевдогипертрофии мышц (часто икроножных);
- контрактуры суставов, ретракция ахиллова сухожилия (при LGMDR1 [23]);

- нарушение осанки (часто сколиоз);
- возможны падения при ходьбе;
- использование вспомогательных миопатических приемов (например, прием Говерса);
- утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях.

При КПМД может встречаться миалгия при нагрузке.

Поражение сердца в форме дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии и аритмии наблюдается при LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5, LGMDR6, LGMDR9. Интеллект, как правило, сохранен, однако встречаются когнитивные нарушения (например, при LGMDR11 — задержка когнитивного и речевого развития [23]).

Диагностика КПМД включает [23]:

- сбор анамнеза пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультацию кардиолога (включая проведение ЭКГ);
- исследование крови на креатинфосфокиназу (выявляется повышенный уровень);
- КТ- и МРТ-исследование пораженных мышц показывает замещение мышечной ткани соединительной и жировой тканями (рис. 2, 3);
- биохимическое тестирование: иммуноцитохимическое исследование и иммуноблоттинг.

Биохимическое тестирование (иммуноцитохимическое исследование и иммуноблоттинг) проводят

для следующих заболеваний: саркогликанопатии (LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5, LGMDR6), кальпаинопатия (LGMDR1), дисферлинопатия (LGMDR2), дефекты О-связанного гликозилирования (также известные как дистрогликанопатии: LGMDR9, LGMDR11, LGMDR13, LGMDR14, LGMDR15) и некоторые другие конечностно-поясные мышечные дистрофии [24].

Саркогликанопатии. Выделяют альфа- (LGMDR3), бета- (LGMDR4), гамма- (LGMDR5), дельта-саркогликанопатии (LGMDR6). Саркогликаны — это белки, которые образуют тетрамерный комплекс на плазматической мембране мышечной клетки. Этот комплекс стабилизирует ассоциацию дистрофина с дистрогликанами и способствует стабильности цитоскелета плазматической мембраны. Наблюдается снижение или полное отсутствие антител к саркогликану при биохимических исследованиях при саркогликанопатиях.

Кальпаинопатия. Кальпаин-3 — это протеаза, чувствительная к кальцию, участвующая в ремоделировании мышц. Выявляется отсутствие кальпаина-3 при иммуноблоттинге при кальпаинопатии.

Дисферлинопатия. Дисферлин является сарколеммальным белком, который включает C2-домены, важные для опосредованного кальцием слияния везикул с сарколеммой и восстановления мембран волокон скелетных мышц. Выявляется отсутствие или частичный дефицит дисферлина по данным



Рис. 1. Крыловидные лопатки у пациентки с конечностно-поясной мышечной дистрофией вследствие слабости трапециевидных мышц

Fig. 1. Winged scapula in a patient with limb-girdle muscular dystrophy due to weakness of the trapezius muscles

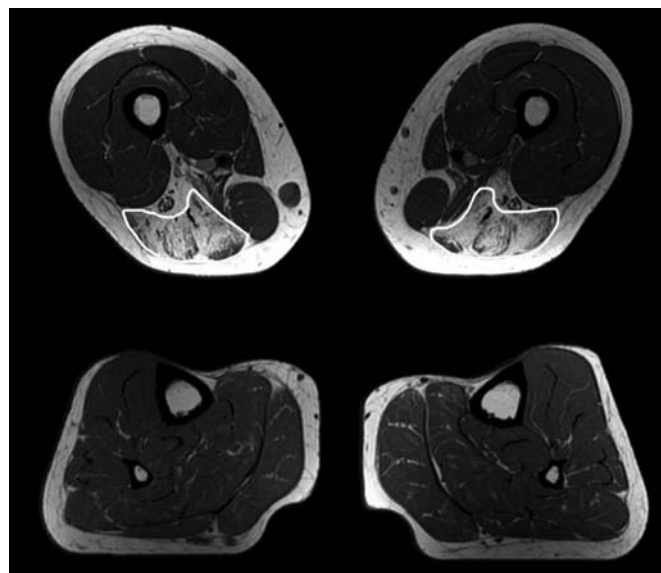


Рис. 2. МРТ мышц бедра и голени в режиме T1-ВИ пациентки с LGMDR1. Пример локального, симметричного поражения длинной головки двуглавой мышцы бедра, полусухожильной и полуперепончатой мышц с замещением их соединительной и жировой тканями. Компенсаторная гипертрофия короткой головки двуглавой мышцы бедра. Патологические структурные нарушения мышц голени отсутствуют

Fig. 2. MRI of the muscles of the thigh and lower leg in the T1 weighted image mode of a patient with LGMDR1. An example of a local, symmetrical lesion of the long head of the biceps femoris, semitendinosus and semimembranosus muscles with replacement of them by adipose and connective tissue. Compensatory hypertrophy of the short head of the biceps femoris. There are no pathological structural disorders of the shin muscles

иммуноблоттинга мышц или лейкоцитов при дисферлинопатии.

Дистрогликанопатии. О-связанные ферменты гликозилирования — это гликозилтрансферазы, участвующие в добавлении углеводных остатков к альфа-дистрогликану. Выявляется снижение гликозилированного альфа-дистрогликана при дистрогликанопатии.

- МР-спектроскопия для динамического наблюдения за пациентом и оценки эффективности проводимой терапии.
- Молекулярно-генетическое исследование.

КПМД вызвана мутациями в разных генах — DNAJB6, TNPO3, HNRNPDL, CAPN, DYSF, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, TCAP, TRIM32, FKRP, TTN, POMT1, POMT2, ANO5, FKTN, POMGNT1, POMGNT2, DAG1, PLEC, TRAPPC11, GMPPB, ISPD, POGLUT1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, LAMA2.

- Пренатальная диагностика.

Дифференциальная диагностика КПМД проводится как между ее типами (аутосомно-рецессивными и аутосомно-доминантными), так и с другими ПМД (МДД, МДБ, МДЭД, ЛЛПМД), с миозитом [23]:

- дифференциальная диагностика КПМД с МДД и МДБ описана выше;
- для МДЭД характерно развитие контрактур суставов и ретракций сухожилий до 20 лет, затем развивается слабость в плечевых (или лопаточных) и малоберцовых мышцах;

дифференциальной диагностике помогают лабораторные исследования;

- ЛЛПМД обычно дебютирует со слабости мышц лица. Пациенты без значительной слабости лицевых мышц вызывают трудности в клинической дифференциальной диагностике с КПМД. При последней также возможно поражение мышц лица (при LGMDR8). В дифференциальной диагностике помогают лабораторные исследования;
- миозит характеризуется острым началом и хорошо поддается лечению иммуносупрессивными препаратами, однако некоторые типы КПМД также могут демонстрировать положительный эффект от иммуносупрессивной терапии. При отсутствии эффекта от лечения данными препаратами у пациента с клиническими симптомами миозита рекомендовано проведение исследования на КПМД, особенно на LGMDR2 (проводится иммуноблоттинг биоптата мышц или лейкоцитов, молекулярно-генетическое исследование).

Специфическая терапия (находится в стадии исследования):

- аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий ген кальпаина-3 человека (англ. adeno associated viral vector containing the human calpain 3 gene), представляет собой лекарственный препарат, в котором используется модифицированный аденовирус, несущий ген, необходимый для производства белка кальпаина-3.

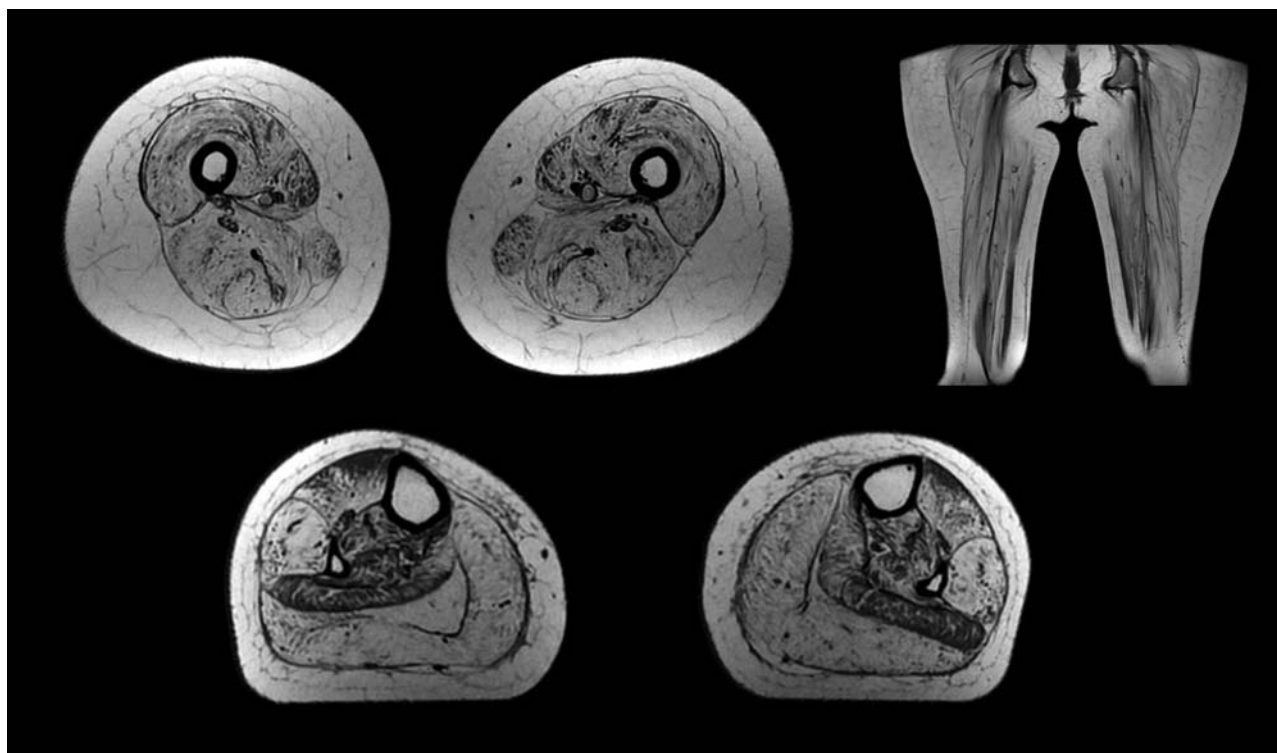


Рис. 3. МРТ мышц бедра и голени в режиме T1-ВИ пациента с LGMDR9. На представленных срезах отмечается тотальное поражение мышц нижних конечностей с замещением скелетных мышц соединительной и жировой тканями

Fig. 3. MRI of the thigh and lower leg muscles in the T1 weighted image mode of a patient with LGMDR9. On the presented sections, there is a total lesion of the muscles of the lower extremities with replacement of skeletal muscles by adipose and connective tissue

Вирус используется, чтобы вводить генетический материал (то есть здоровую копию гена, дефектного у пациентов) в клетки [25];

- аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий ген альфа-саркогликана человека (англ. adeno-associated viral vector containing the human alpha-sarcoglycan gene) — лекарственный препарат, состоящий из вируса, который содержит копию гена человеческого альфа-саркогликана [26];
- аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий ген гамма-саркогликана человека (англ. adeno-associated viral vector containing the human gamma-sarcoglycan gene), является лекарственным средством, которое использует вирус для переноса гена, необходимого для производства белка гамма-саркогликана [27];
- кифуненсин (kifunensine) — благодаря ингибированию маннозидазы I (путь деградации, связанный с эндоплазматическим ретикуломом) восстанавливается нарушенная доставка белка (мутированного продукта гена) в сарколемму при LGMDR3 (саркогликанопатия), что способствует стабилизации саркогликанового комплекса [28].

Неспецифическая терапия (находится в стадии исследования):

- белок из 505 аминокислот, соответствующий аминокислотам 2–506 гистидил-тРНК-синтетазы человека дикого типа (англ. 505 amino acid protein, corresponding to amino acids 2–506 of the wild type human histidyl-tRNA synthetase, ATYR1940). Лекарство представляет из себя разновидность природного белка, гистидил-тРНК-синтетазы человека, который, как предполагается, участвует в стимулировании роста и развития мышц; воздействует на иммунную систему (подавляет активацию Т-лимфоцитов), что способствует уменьшению воспаления и положительно влияет на состояние скелетных мышц [29]. Использование данного препарата при LGMD обосновывается отнесением заболевания к наследственным миопатиям с иммунным компонентом.

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса

МДЭД (англ. Emery–Dreifuss muscular dystrophy) — это совокупность мышечных дистрофий с различными механизмами наследования. Чаще всего механизм передачи — Х-сцепленный рецессивный, но бывают аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, поэтому болеют не только мальчики.

Согласно Международной системе номенклатуры и классификации редких болезней OMIM, выделяют 7 типов мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса: 1-й тип вызывается мутацией в гене EMD, 2-й и 3-й типы — LMNA, 4-й тип — SYNE1, 5-й тип — SYNE2, 6-й тип — FHL1, 7-й тип — TMEM43.

Дебют, как правило, происходит в позднем детском или подростковом возрасте в виде ретракций ахиллова сухожилия и сухожилий задних мышц

шеи, контрактуры локтевого сустава еще до появления атрофии и слабости мышц [1]. Затем происходит медленное прогрессирование слабости и развитие атрофии в плечевых (или лопаточных) и малоберцовых мышцах. Также возможно вовлечение мышц тазового пояса.

При клиническом осмотре могут также отмечаться:

- крыловидные лопатки;
- псевдогипертрофии мышц;
- нарушение осанки;
- возможны падения при ходьбе;
- использование вспомогательных миопатических приемов;
- утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях.

В дальнейшем большинству пациентов требуется ортопедическая поддержка. Подавляющее большинство больных имеют также нарушения сердечного ритма, что может стать причиной смерти.

Диагностика МДЭД включает [30]:

- сбор анамнеза пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультацию кардиолога (включая проведение ЭКГ);
- исследование крови на креатинфосфокиназу (выявляется повышенный уровень);
- КТ и МРТ пораженных мышц, обнаруживающие замещение мышечной ткани соединительной и жировой;
- биопсию мышц с гистологическим исследованием, выявляющую отсутствие мембраны ядер мышечных клеток в препарате, что может указывать на отсутствие эмерина (продукта гена EMD) и других родственных эмерину белков в мышечных клетках [1].
- иммунофлюоресценцию или вестерн-блоттинг, которые используются:
 - для детекции эмерина в различных тканях (экспрессивных клетках буккального эпителия, лимфоцитах, биоптатах кожи и мышц) — при МДЭД 1-го типа эмерин отсутствует у 95% пациентов;
 - для детекции продуктов гена FHL1 в биоптатах мышц, фибробластах и кардиомиоцитах. FHL1 имеет 3 изоформы (А, В и С), которые повсеместно экспрессируются как в цитоплазме, так и в ядре. При МДЭД 6-го типа продукты гена FHL1 отсутствуют или их количество низкое;
- МР-спектроскопию;
- молекулярно-генетическое исследование;
- пренатальную диагностику.

Дифференциальная диагностика МДЭД проводится как между ее типами, так и с другими мышечными дистрофиями (МДД, МДБ, КПМД, ЛЛПМД, МД, наследственная миопатия с ранней дыхательной недостаточностью), с синдромом ригидного позвоночника 1-го типа, с анкилозирующим спондилоартритом и некоторыми другими заболеваниями [30]:

- дифференциальная диагностика МДЭД с МДД и МДБ, с КПМД описана выше;

- при ЛППМД редко встречаются контрактуры суставов, ретракции сухожилий и сердечная патология. Дифференциальной диагностике помогает проведение молекулярно-генетического исследования;
- при МД присутствует миотонический феномен и нехарактерно развитие контрактур суставов и ретракций сухожилий. Дифференциальной диагностике помогают электронейромиография и проведение молекулярно-генетического исследования;
- к наследственным миопатиям, связанным с мутацией в гене TTN, помимо LGMDR10, относят наследственную миопатию с ранней дыхательной недостаточностью (англ. hereditary myopathy with early respiratory failure), которая отличается от МДЭД ранним развитием слабости в дыхательных мышцах и тяжелой дыхательной недостаточностью. Дифференциальной диагностике помогает проведение молекулярно-генетического исследования;
- при мышечной дистрофии с ригидностью позвоночника 1-го типа (англ. rigid spine muscular dystrophy 1) развивается ранняя и тяжелая дыхательная недостаточность, нехарактерно наличие патологии сердца. Дифференциальной диагностике помогает проведение молекулярно-генетического исследования;
- при анкилозирующем спондилоартрите характерно поражение скелетной мускулатуры и развитие контрактур суставов конечностей. Дифференциальной диагностике помогает проведение молекулярно-генетического исследования.

Специфического лечения МДЭД не разработано.

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия

ЛЛППМД (англ. facioscapulohumeral muscular dystrophy) — третья по частоте форма наследственных миопатий.

Согласно Международной системе номенклатуры и классификации редких болезней ОМIM, выделяют 2 типа ЛЛППМД: 1-й тип связан с патологическим сокращением повторов D4Z4 на 4-й хромосоме с гаплотипом 4qA (но не 4qB); 2-й тип обусловлен гипометилированием массива повторов D4Z4, что связано с мутацией в гене SMCHD1 или DNMT3B. Все это приводит к экспрессии патологического гена DUX4 [31]. Клиническое проявление обоих типов сходное.

Как правило, заболевание дебютирует в позднем детском, подростковом или молодом взрослом возрасте. У лиц мужского пола мышечная слабость дебютирует раньше и выражена сильнее, чем у женского. Первые симптомы, которые обычно замечают родители — это то, что ребенок спит с полуоткрытыми глазами, тихо смеется и не может свистеть [1]. Слабость нижних лицевых мышц выражена больше, чем верхних, при этом экстраокулярные и бульбарные мышцы обычно остаются сохранными. Затем происходит поражение мышц лопаток, двуглавых

и трехглавых мышц плеч. Дельтовидные мышцы долго остаются сохранными. При тяжелом течении вовлекаются мышцы, разгибающие запястье и пальцы рук [31]. Позднее поражаются нижележащие мышцы — последовательно (мышечная слабость с мышц плечевого пояса распространяется на брюшные мышцы, тазовый пояс, бедра) или скачкообразно (слабость с мышц плечевого пояса «перескакивает» на перонеальные мышцы) [1]. Часто отмечается асимметричность поражения.

При клиническом осмотре могут отмечаться:

- бедность мимики;
- крыловидные лопатки (рис. 4);
- нарушение осанки (гиперлордоз);
- возможны падения при ходьбе;
- использование вспомогательных миопатических приемов (рис. 5);
- утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях;
- псевдогипертрофии мышц (редко);



Рис. 4. Крыловидные лопатки у пациента с лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофией вследствие слабости передних зубчатых мышц. На фотографии спины пациента четко визуализируются медиальные края лопаток. Отмечается псевдогипертрофия подлопаточных мышц, а также надостных и подостных мышц

Fig. 4. Winged scapula in a patient with facioscapulohumeral dystrophy due to weakness of the serratus anterior muscles. The photograph of the back of the patient clearly visualized the medial border of the shoulder blades. There is pseudohypertrophy of the subscapularis muscles, as well as the supraspinatus and infraspinatus muscles

- контрактуры сухожилий (редко).

Помимо мышечной слабости, у пациентов могут отмечаться миалгии, выявляться различные неврологические нарушения, включая нейросенсорную тугоухость; редко развиваются кардиальная патология, ангиопатия сетчатки, экссудативная ретинопатия.

Продолжительность жизни пациентов, как правило, не страдает.

Диагностика ЛЛПМД включает [31]:

- сбор анамнеза болезни пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультации офтальмолога, оториноларинголога, кардиолога (включая проведение ЭКГ);
- исследование крови на креатинфосфокиназу (выявляется повышенный или нормальный уровень показателя);
- КТ и МРТ пораженных мышц;
- МР-спектроскопию;
- молекулярно-генетическое исследование;
- пренатальную диагностику.



Рис. 5. Миопатический прием у пациента с лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофией. При вставании из положения сидя на корточках пациенту приходится использовать руки вследствие слабости мышц тазового пояса и четырехглавых мышц бедер — пациент опирается на кровать

Fig. 5. Myopathic sign in a patient with facioscapulohumeral dystrophy. When getting up from a squatting position, the patient has to use his hands due to the weakness of the muscles of the pelvic girdle and quadriceps femoris — the patient is leaning on the bed

Дифференциальная диагностика ЛЛПМД проводится как между ее типами, так и с другими миопатиями — КПМД и МДЭД (описана выше), МД, болезнью Помпе с поздним началом, полимиозитом и некоторыми другими заболеваниями [31]:

- при МД присутствует феномен миотонии. Дифференциальной диагностике помогают электронейромиография и проведение молекулярно-генетического исследования;
- болезнь Помпе с поздним началом может быть клинически сходна с ЛЛПМД. При болезни Помпе происходит накопление гликогена вследствие дефицита кислой α -1,4-глюкозидазы, что можно диагностировать по дефициту фермента в крови или биоптате мышечной и некоторых других тканей. Дифференциальной диагностике помогает проведение молекулярно-генетического исследования;
- полимиозит отличается наличием кожных проявлений (кожный зуд, телеангиэктазии, сетчатое ливедо и др.). Дифференциальной диагностике помогает ЭМГ и молекулярно-генетическое исследование.

Специфическое лечение (в стадии исследования):

- аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий микро-РНК miDUX4s для подавления экспрессии гена DUX4 [32];
- ингибирование p38 α / β митоген-активируемой протеинкиназы (англ. p38 α / β mitogen-activated protein kinase), что снижает экспрессию DUX4. Для этого может применяться лосмапимод (losmapimod) [33, 34].

Неспецифическое лечение (в стадии исследования):

- внедрение стволовых клеток в мышечную ткань [35];
- электростимуляция мышц [36];
- белок из 505 аминокислот, соответствующий аминокислотам 2–506 гистидил-тРНК-синтетазы человека дикого типа (англ. 505 amino acid protein, corresponding to amino acids 2–506 of the wild type human histidyl-tRNA synthetase, ATYR1940). Применение этого лекарственного средства основано на отнесении ЛЛПМД к наследственным миопатиям с иммунным компонентом [29]. Применение данного препарата также исследуется при КПМД, о чем говорилось выше.

Миотоническая дистрофия

При МД (англ. myotonic dystrophy) отмечается феномен миотонии, заключающийся в замедленном расслаблении мышцы после ее сокращения. МД относится к аутосомно-доминантным заболеваниям, чаще передается по материнской линии. Несмотря на то что МД может дебютировать в любом возрасте, чаще это происходит в 20–30 лет. Отмечается феномен антиципации, поскольку этиология МД связана с экспансией нуклеотидных повторов в ДНК: у детей заболевание дебютирует раньше и протекает тяжелее, чем у родителей.

МД представляет из себя 2 заболевания: МД 1-го типа (дистальная миотоническая дистрофия Штейнберта, вызванная мутацией в гене DMPK, экспрессирующем ДМ-протеинкиназу) и МД 2-го типа (проксимальная миотоническая миопатия, вызванная мутацией в гене CNBP, кодирующем белок с цинковыми пальцами типа CCHC, связывающий нуклеиновые кислоты).

При МД 1-го типа возраст дебюта варьирует от пренатального до взрослого. Врожденная форма является наиболее тяжелой: при рождении отмечаются генерализованная слабость мышц, затруднения при кормлении, дыхательная недостаточность, что приводит к высокой летальности в данной когорте пациентов. Классическая форма МД 1-го типа наблюдается при дебюте в 20–40 лет и характеризуется прогрессирующей дистальной мышечной слабостью. Помимо мышц кистей, голени и стоп, поражаются мышцы шеи и лица, включая мимические и мышцы, поднимающие верхние веки; иногда — экстраокулярные мышцы, мышцы глотки.

При клиническом осмотре могут также отмечаться:

- худоба;
- залысины (вследствие эндокринных нарушений);
- полуоткрытый рот (вследствие слабости мышц лица);
- миотонические феномены — задержка расслабления мышц при захвате предмета рукой, образование перетяжек при перкуссии языка (рис. 6) и в области тенара (рис. 7);
- возможны падения при ходьбе.

При МД 1-го типа могут отмечаться миалгии. Заболевание часто осложняется когнитивными и другими психическими нарушениями, аксональной невропатией, катарактой, эндокринными нарушениями (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, гипотестостеронизм, бесплодие), желудочно-кишечными расстройствами (дисфагия, запоры), нарушением сердечной проводимости, онкологическими заболеваниями. Причинами смерти могут стать пневмония, дыхательная недостаточность, аритмии, внезапная сердечная смерть, злокачественные опухоли.

Диагностика МД 1-го типа включает [37]:



Рис. 6. Миотонический феномен образования перетяжек на языке при перкуссии языка у пациента с миотонической дистрофией

Fig. 6. The myotonic phenomenon of the formation of constrictions in the tongue after percussion of the tongue in a patient with myotonic dystrophy



Рис. 7. Миотонический феномен образования перетяжки при перкуссии в области тенара у пациента с миотонической дистрофией

Fig. 7. The myotonic phenomenon of constriction formation after percussion in the thenar eminence in a patient with myotonic dystrophy

- сбор анамнеза заболевания пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультации офтальмолога, кардиолога (включая проведение ЭКГ), эндокринолога, гастроэнтеролога, онколога, психиатра;
- исследование крови на креатинфосфокиназу (обнаруживается слегка повышенный или нормальный уровень показателя), IgM и IgG — выявляется их пониженный уровень;
- КТ и МРТ пораженных мышц;
- ЭМГ, обнаруживает миотонические разряды и двигательные единицы миопатического вида, преимущественно в дистальных отделах мышц. В младенчестве миотонические разряды обычно не наблюдаются, однако могут наблюдаться быстрые потоки однокомпонентных разрядов, приближающиеся к паттерну миотонических разрядов;
- биопсию скелетных мышц с иммуногистохимическим исследованием с использованием антител к DM-протеинкиназе [38];
- МРТ головного мозга, может выявить поражение белого подкоркового вещества и атрофию коры больших полушарий [39];
- МР-спектроскопию;
- молекулярно-генетическое исследование;
- пренатальную диагностику.

Дифференциальная диагностика при врожденной форме МД 1-го типа проводится с другими миотониями, которые могут проявляться с первых дней жизни ребенка (миотония Томсена, врожденная парамитония). При данных заболеваниях имеются свои клинические особенности, например при врожденной парамитонии встречается парадоксальная миотония, которая характеризуется усилением тонического спазма мышцы при повторении одного и того же движения. Дифференциальной диагностике помогает молекулярно-генетическое исследование. Также дифференциальная диагностика при врожденной форме МД 1-го типа проводится с заболеваниями, характеризующимися гипотонией в младенчестве (синдром Прадера–Вилли, немалиновая миопатия и др.). В данном случае отличительной особенностью МД является наличие феномена миотонии, который можно обнаружить при проведении электронейромиографии; установлению диагноза помогает проведение молекулярно-генетического исследования. При дебюте МД 1-го типа в другие возрастные периоды проводится дифференциальная диагностика как с МД 2-го типа, так и с другими прогрессирующими мышечными дистрофиями: МДЭД, ЛЛПМД, ОФМД (так как при МД встречается дисфагия), а также с другими заболеваниями, при которых наблюдается миотония, например с миотонией Беккера, гипокалиемическим и гиперкалиемическим периодическим параличом, нейромитонией и др. [37]. При данных заболеваниях также имеются свои клинические особенности, например при гипокалиемическом и гиперкалиемическом периодическом параличе наблюдаются

эпизоды обездвиженности. Дифференциальной диагностике помогают молекулярно-генетическое исследование и другие методы диагностики.

Специфическое лечение МД 1-го типа (в стадии исследования):

- ISIS-DMPKRx — антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на мРНК DM-протеинкиназы и снижающий экспрессию мутантного гена [40].

Неспецифическое исследование МД 1-го типа (в стадии исследования):

- тидеглусиб — препарат действует как ингибитор гликогенсинтазы киназы-3-бета (GSK3-β), широко изученной тау-киназы. Обоснование его использования заключается в том, что ингибирование GSK3-β противодействует гиперфосфорилированию тау-белка, что считается этапом клеточного патогенеза, приводящим, в частности, к болезни Альцгеймера и другим нейродегенеративным заболеваниям с нейрофибриллярной патологией тау-белка, включая МД [41].

Люди с МД 2-го типа обычно имеют лучший долгосрочный прогноз, чем пациенты с 1-м типом МД. Хотя скорость прогрессирования у разных больных может быть различной, симптомы обычно прогрессируют медленно и являются относительно легкими. В отличие от МД 1-го типа, при 2-м типе МД отсутствует врожденная форма и дебют обычно приходится на третье-четвертое десятилетия жизни.

Мышцы, поражаемые на самых ранних стадиях заболевания при МД 2-го типа — это сгибатели шеи и сгибатели пальцев. Позже вовлекаются мышцы тазового пояса. Могут отмечаться миалгии. Редко наблюдается поражение других органов, за исключением желудочно-кишечных расстройств и онкологических заболеваний.

Диагностика МД 2-го типа включает [42]:

- сбор анамнеза заболевания пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- консультации офтальмолога, кардиолога (включая проведение ЭКГ), эндокринолога, гастроэнтеролога, онколога, психиатра;
- исследование крови на креатинфосфокиназу (выявляется слегка повышенный или нормальный уровень данного показателя), IgM и IgG — отмечается пониженный уровень показателя у 75% взрослых пациентов;
- КТ и МРТ пораженных мышц;
- ЭМГ, может обнаружить миотонические разряды и двигательные единицы миопатического вида, необходимо исследовать несколько мышечных групп для повышения вероятности обнаружения патологии;
- МРТ головного мозга, может выявить поражение белого подкоркового вещества [43];
- МР-спектроскопию;
- молекулярно-генетическое исследование;
- пренатальную диагностику.

Дифференциальная диагностика МД 2-го типа проводится с МД 1-го типа и другими заболеваниями, как при МД 1-го типа.

Специфического лечения МД 2-го типа не разработано.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия

ОФМД (англ. oculopharyngeal muscular dystrophy) — форма мышечной дистрофии у взрослых, которая может быть, как аутосомно-доминантной (в большинстве случаев), так и аутосомно-рецессивной.

Заболевание вызвано мутацией в гене RABPN1. Продуктом этого гена является полиаденилированный связывающий ядерный белок 1 (RABPN1).

ОФМД относится к группе нарушений агрегации белков и вызывается удлинением N-концевого полиаланинового участка RABPN1. Присутствие внутриядерных агрегатов, содержащих RABPN1 в скелетных мышцах, является уникальным для данного заболевания.

Чаще всего заболевание наблюдается у франкоязычных канадцев, евреев-ашкенази и американцев испанского происхождения.

Заболевание обычно дебютирует в возрасте 40–60 лет с симметричного птоза, далее могут присоединяться нарушения глотания и слабость мышц тазового пояса. По мере прогрессирования заболевания поражаются мышцы языка, мимические и экстраокулярные мышцы (начало с пареза взора вверх). Позднее возможно вовлечение других мышц, включая мышцы туловища.

При клиническом осмотре могут также отмечаться:

- поза Гетчинсона — при птозе больной компенсаторно напрягает лобную мышцу и разгибает шею с запрокидыванием головы назад [21];
- возможны падения при ходьбе.

Могут наблюдаться миалгия, когнитивные нарушения. Причиной смерти могут стать респираторные заболевания, включая аспирационную пневмонию, нарушения питания вследствие дисфагии.

Диагностика ОФМД включает [44]:

- сбор анамнеза заболевания пациента и семейного анамнеза;
- клинический осмотр;
- исследование крови на креатинфосфокиназу — выявляется слегка повышенный уровень показателя;
- биопсию мышц с электронной микроскопией, обнаруживает тубулофиламентные включения в ядрах миоцитов. Предварительная обработка KCl с последующим иммуноокрашиванием RABPN1 позволяет идентифицировать внутриядерные включения в 2–15% мышечных клеток. Также в мышечных волокнах могут быть обнаружены окаймленные вакуоли;
- КТ и МРТ пораженных мышц;
- МР-спектроскопию;
- молекулярно-генетическое исследование;
- пренатальную диагностику.

Дифференциальная диагностика ОФМД проводится с заболеваниями, при которых могут наблюдаться птоз и/или дисфагия:

- при МД может наблюдаться дисфагия. Для установления диагноза используются молекулярно-генетические методы диагностики;
- при окулофарингодистальной миопатии также наблюдаются птоз и дисфагия. Однако для данного заболевания характерно развитие слабости в мышцах дистальных отделов конечностей, а при ОФМД поражаются мышцы тазового пояса и она обычно дебютирует раньше — в 20–30 лет, чем окулофарингеальная мышечная дистрофия — в 40–60 лет. Для установления диагноза используется молекулярно-генетическое исследование;
- при миастении встречаются птоз и дисфагия. Помимо методов диагностики миастении (электронейромиографии и др.), для точного диагноза ОФМД применяют молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене RABPN1.

При дифференциальной диагностике могут быть рассмотрены и иные заболевания, при которых наблюдаются птоз и/или дисфагия, например боковой амиотрофический склероз и другие [44].

Специфическая терапия (в стадии исследования):

- индукция экспрессии внутриклеточных антител к RABPN1 с помощью введения вектора, содержащего ген, необходимый для экспрессии антитела внутри клетки, и шаперонов (с помощью трансфекции, то есть введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом, происходит экспрессия шаперонов, снижающих агрегацию RABPN1), применение доксициклина и трегалозы для снижения агрегации RABPN1 [45–48];
- исследование, направленные на замену мутировавшего RABPN1 на функциональный с помощью введения аденоассоциированного вектора, РНК (рибозимы типа hammerhead (вторичная структура напоминает головку молотка)) или miRNA (малые молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов) [49–51].

Неспецифическая терапия (в стадии исследования):

- трансплантация аутологических миобластов [52].

Заключение. В последнее время отмечается колоссальный прорыв в методах генетической диагностики и лечения ПМД, что позволяет открывать новые наследственные заболевания и разрабатывать их этиотропное лечение. Эти исследования позволят в будущем более эффективно лечить пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 1. Мышечные дистрофии: дистрофинопатии, эмеринопатии и лице-лопаточно-плечевая формы. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(5):4–13. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-5-4-13> [Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary neuromuscular diseases. Part 1. Muscular dystrophies: dystrophinopathy, emerlinopathy and facio-scapulo-humeral forms. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2019;24(5):4–13. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-5-4-13> (In Russian)]
2. Flanigan K.M., Ceco E., Lamar K.M., Kaminoh Y., Dunn D.M., Mendell J.R. et al.; United Dystrophinopathy Project. LTBP4 genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013;73(4):481–8. <https://doi.org/10.1002/ana.23819>. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23440719; PMCID: PMC4106425
3. Darras B.T., Urion D.K., Ghosh P.S. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [updated 2018 Apr 26]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301298
4. Anthony K., Feng L., Arechavala-Gomez V., Guglieri M., Straub V., Bushby K. et al. Exon skipping quantification by quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction in Duchenne muscular dystrophy patients treated with the antisense oligomer eteplirsen. *Hum Gene Ther Methods*. 2012;23(5):336–45. <https://doi.org/10.1089/hgtb.2012.117>. PMID: 23075107
5. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy. *US Food and Drug Administration website*. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm521263.htm>. Published September 19, 2016. Accessed September 19, 2016
6. Woodcock J. NDA approval letter: Exondys 51 (eteplirsen NDA 206488). *US Food and Drug Administration website*. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/206488Orig1s000ltr.pdf. Published September 19, 2019. Accessed September 19, 2019
7. Anwar S., Yokota T. Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Bare)*. 2020;56(8):491–504. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.8.3159186>. PMID: 33025945
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M., Harper A.D., Mah J.K., Smith E.C., McDonald C.M., Zaidman C.M., Morgenroth L.P., Osaki H., Satou Y., Yamashita T., Hoffman EP; CINRG DNHS Investigators. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):982–991. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1264>. Erratum in: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2025>. PMID: 32453377; PMCID: PMC7251505
9. Finkel R.S. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol*. 2010;25(9):1158–64. <https://doi.org/10.1177/0883703810371129>. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519671; PMCID: PMC3674569
10. Mendell J.R., Campbell K., Rodino-Klapac L., Sahenk Z., Shilling C., Lewis S. et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1429–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000228>. PMID: 20925545; PMCID: PMC3014106
11. Konieczny P., Swiderski K., Chamberlain J.S. Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2013;47(5):649–63. <https://doi.org/10.1002/mus.23738>. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23553671; PMCID: PMC4077844
12. Bengtsson N.E., Seto J.T., Hall J.K., Chamberlain J.S., Odom G.L. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies. *Hum Mol Genet*. 2016;25(R1):R9–17. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv420>. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450518; PMCID: PMC4802376
13. Calos M.P. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1684–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1601383>. PMID: 27119241
14. Long C., Amosii L., Mireault A.A., McAnally J.R., Li H., Sanchez-Ortiz E. et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*. 2016;351(6271):400–3. <https://doi.org/10.1126/science.aad5725>. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26721683; PMCID: PMC4760628
15. Nelson C.E., Hakim C.H., Ousterout D.G., Thakore P.I., Moreb E.A., Castellanos Rivera R.M. et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*. 2016;351(6271):403–7. <https://doi.org/10.1126/science.aad5143>. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26721684; PMCID: PMC4883596
16. Tabebordbar M., Zhu K., Cheng J.K.W., Chew W.L., Widrick J.J., Yan W.X. et al. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*. 2016;351(6271):407–411. <https://doi.org/10.1126/science.aad5177>. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26721686; PMCID: PMC4924477
17. Campbell C., McMillan H.J., Mah J.K., Tarnopolsky M., Selby K., McClure T. et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve*. 2017;55(4):458–464. <https://doi.org/10.1002/mus.25268>. Epub 2016 Dec 23. PMID: 27462804
18. Blau H.M. Cell therapies for muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1403–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr0805708>. PMID: 18815403
19. Cerletti M., Jurga S., Witczak C.A., Hirshman M.F., Shadrach J.L., Goodyear L.J. et al. Highly efficient, functional engraftment of skeletal muscle stem cells in dystrophic muscles. *Cell*. 2008;134(1):37–47. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.049>. PMID: 18614009; PMCID: PMC3665268
20. Buyse G.M., Voit T., Schara U., Straathof C.S.M., D'Angelo M.G., Bernert G. et al.; DELOS Study Group. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1748–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60025-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60025-3). Epub 2015 Apr 20. PMID: 25907158
21. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 2. Мышечные дистрофии: конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):13–22. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22> [Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 2. Muscular Dystrophies: Limb-Girdle Types, Distal, Oculopharyngeal and Oculopharyngodistal Forms. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):13–22. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22> (In Russian)]
22. Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2019 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord*. 2018 Dec;28(12):1031–1063. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.09.006>. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30472062
23. Pegoraro E., Hoffman E.P. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2012 Aug 30]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1408/>
24. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 3. Мышечные дистрофии: патогенез, диагностика и лечение. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):04–

10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-04-10> [Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 3. Muscular Dystrophies: Pathogenesis, Diagnosis and Attempts of Trial Treatments. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):04–10. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-04-10> (In Russian)].
25. Bartoli M., Roudaut C., Martin S., Fougereousse F., Suel L., Poupiot J. et al. Safety and efficacy of AAV-mediated calpain 3 gene transfer in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Mol Ther*. 2006;13(2):250–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.09.017>. Epub 2005 Nov 14. PMID: 16290124
26. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Rosales X.Q., Coley B.D., Galloway G., Lewis S. et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol*. 2010;68(5):629–38. <https://doi.org/10.1002/ana.22251>. PMID: 21031578; PMCID: PMC2970162
27. Herson S., Hentati F., Rigolet A., Behin A., Romero N.B., Leturcq F. et al. A phase I trial of adeno-associated virus serotype 1-γ-sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C. *Brain*. 2012;135(2):483–492. <https://doi.org/10.1093/brain/awr342>
28. Bartoli M., Gicquel E., Barrault L., Soheili T., Malissen M., Malissen B. et al. Mannosidase I inhibition rescues the human alpha-sarcoglycan R77C recurrent mutation. *Hum Mol Genet*. 2008;17(9):1214–21. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn029>. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18252745
29. Walker G., Butterfield R., Mathews K., Servais L., Day J., Gidaro T. et al. Results of a phase 1b/2 study of atyr1940 in adolescents and young adults with early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy (fshd) (atyr1940-c-003). *Neuromuscul. Disord*. 2017;27:S199. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.381>
30. Bonne G., Leturcq F., Ben Yaou R. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. 2004 Sep 29 [updated 2019 Aug 15]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301609
31. Preston M.K., Tawil R., Wang L.H. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 1999 Mar 8 [Updated 2020 Feb 6]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>
32. Wallace L.M., Saad N.Y., Pyne N.K., Fowler A.M., Eidahl J.O., Domire J.S. et al. Pre-clinical Safety and Off-Target Studies to Support Translation of AAV-Mediated RNAi Therapy for FSHD. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017;8:121–130. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.12.005>. PMID: 29387734; PMCID: PMC5787672
33. Ino H., Takahashi N., Terao T., Igarashi H., Sarai N. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of losmapimod in healthy Japanese volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(4):262–9. <https://doi.org/10.1002/cpdd.190>. Epub 2015 May 7. PMID: 27136906
34. Oliva J., Galasinski S., Richey A., Campbell A.E., Meyers M.J., Modi N. et al. Clinically Advanced p38 Inhibitors Suppress DUX4 Expression in Cellular and Animal Models of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(2):219–230. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259663>. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31189728; PMCID: PMC6652132
35. Argentati C., Morena F., Bazzucchi M., Armentano I., Emiliani C., Martino S. Adipose Stem Cell Translational Applications: From Bench-to-Bedside. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3475. <https://doi.org/10.3390/ijms19113475>. PMID: 30400641; PMCID: PMC6275042
36. Colson S.S., Benchortane M., Tanant V., Faghan J.P., Fournier-Mehouas M., Benaïm C. et al. Neuromuscular electrical stimulation training: a safe and effective treatment for facioscapulohumeral muscular dystrophy patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):697–702. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.019>. PMID: 20434605
37. Bird T.D. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [Updated 2019 Oct 3]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
38. Van der Ven P.F., Jansen G., van Kuppevelt T.H., Perryman M.B., Lupa M., Dunne P.W., ter Laak H.J., Jap P.H., Veerkamp J.H., Epstein H.F. et al. Myotonic dystrophy kinase is a component of neuromuscular junctions. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1889–94. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.11.1889>. PMID: 8281152
39. Sergeant N., Sablonniere B., Schraen-Maschke S., Ghestem A., Maurage C.A., Wattez A. et al. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet*. 2001;10(19):2143–55. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.19.2143>. PMID: 11590131
40. Jauvin D., Chrétien J., Pandey S.K., Martineau L., Revillod L., Bassez G. et al. Targeting DMPK with Antisense Oligonucleotide Improves Muscle Strength in Myotonic Dystrophy Type 1 Mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:465–474. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.05.007>. Epub 2017 May 17. PMID: 28624222; PMCID: PMC5453865
41. Horrigan J., Gomes T.B., Snape M., Nikolenko N., McMorn A., Evans S. et al. A Phase 2 Study of AMO-02 (Tideglusib) in Congenital and Childhood-Onset Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Pediatr Neurol*. 2020;112:84–93. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.001>. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32942085
42. Schoser B. Myotonic Dystrophy Type 2. 2006 Sep 21 [Updated 2020 Mar 19]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/>
43. Maurage C.A., Udd B., Ruchoux M.M., Vermersch P., Kalimo H., Krahe R. et al. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology*. 2005;65(10):1636–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184585.93864.4e>. PMID: 16301494
44. Trollet C., Boulinguez A., Roth F., Stojkovic T., Butler-Browne G., Evangelista T. et al. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. 2001 Mar 8 [Updated 2020 Oct 22]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1126/>
45. Verheesen P., de Kluijver A., van Koningsbruggen S., de Brij M., de Haard H.J., van Ommen G.J. et al. Prevention of oculopharyngeal muscular dystrophy-associated aggregation of nuclear polyA-binding protein with a single-domain intracellular antibody. *Hum Mol Genet*. 2006;15(1):105–11. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi432>. Epub 2005 Nov 30. PMID: 16319127
46. Bao Y.P., Cook L.J., O'Donovan D., Uyama E., Rubinshtein D.C. Mammalian, yeast, bacterial, and chemical chaperones reduce aggregate formation and death in a cell model of oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Biol Chem*. 2002;277(14):12263–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109633200>. Epub 2002 Jan 16. PMID: 11796717
47. Bao Y.P., Sarkar S., Uyama E., Rubinshtein D.C. Congo red, doxycycline, and HSP70 overexpression reduce aggregate formation and cell death in cell models of oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2004;41(1):47–51. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.014548>. PMID: 14729833; PMCID: PMC1757258
48. Argov Z., Gliko-Kabir I., Brais B., Caraco Y., Megiddo D. Intravenous trehalose improves dysphagia and muscle function in oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD): preliminary results of 24 weeks open label Phase 2 trial (S28.004). *Neurology*. 2016;86(16S)
49. Malerba A., Klein P., Bachtarzi H., Jarmin S.A., Cordova G., Ferry A. et al. PABPN1 gene therapy for oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:14848. <https://doi.org/10.1038/ncomms14848>. PMID: 28361972; PMCID: PMC5380963

50. Malerba A., Klein P., Lu-Nguyen N., Cappellari O., Strings-Ufombah V., Harbaran S. et al. Established PABPN1 intranuclear inclusions in OPMD muscle can be efficiently reversed by AAV-mediated knockdown and replacement of mutant expanded PABPN1. *Hum Mol Genet.* 2019;28(19):3301–3308. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz167>. PMID: 31294444; PMCID: PMC7343048
51. Abu-Baker A., Kharma N., Perreault J., Grant A., Shekarabi M., Maïos C. et al. RNA-Based Therapy Utilizing Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Transcript Knockdown and Replacement. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;15:12–25. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.003>. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30831428; PMCID: PMC6403420
52. Périé S., Trollet C., Mouly V., Vanneaux V., Mamchaoui K., Bouazza B. et al. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. *Mol Ther.* 2014;22(1):219–25. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.155>. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23831596; PMCID: PMC3978797

Поступила 08.11.2020

Принята к печати 26.12.2020