

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЧАСТЬ 2. МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ: КОНЕЧНОСТНО- ПОЯСНЫЕ, ДИСТАЛЬНЫЕ, ОКУЛОФАРИНГЕАЛЬНАЯ И ОКУЛОФАРИНГОДИСТАЛЬНАЯ ФОРМЫ

Казаков В.М.^{1,2}, Скоромец А.А.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Стучевская Т.Р.^{1,2}, Колынин В.О.^{1,2}

¹Кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Отделение нервно-мышечных болезней ГМПБ 2, Санкт-Петербург, Россия

Представлены современная классификация (в модификации), клинико-генетические и диагностические характеристики основных типов мышечных дистрофий (конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы).

Ключевые слова: классификация мышечных дистрофий; клиника и диагностика.

Для цитирования: 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. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22.

Для корреспонденции: Казаков В.М., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Казаков В.М., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Скоромец А.А., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Руденко Д.И., e-mail: dmrud_H2@mail.ru

Стучевская Т.Р., e-mail: timamd@gmail.ru

Колынин В.О., e-mail: vkolynin@mail.ru

HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES. PART 2. MUSCULAR DYSTROPHIES: LIMB-GIRDLE TYPES, DISTAL, OCULOPHARYNGEAL AND OCULOPHARYNGODISTAL FORMS

Kazakov V.M.^{1,2}, Skoromets A.A.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Stuchevskaya T.R.^{1,2}, Kolynin V.O.^{1,2}

¹Department of Neurology First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Department of Neuromuscular Diseases, City Hospital 2, St. Petersburg, Russia

Written of modern classification of muscular dystrophies (in modification), clinical-genetic peculiarities and diagnostics of basic types of muscular dystrophies (limb-girdle types, distal types, oculo-pharyngeal and oculo-pharyngodistal).

Key words: classification of muscular dystrophies; clinic and diagnostic.

For citation: 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. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-13-22.

For correspondence: Kazakov V.M., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kazakov V.M., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Skoromets A.A., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Rudenko D.I., e-mail: dmrud_H2@mail.ru

Stuchevskaya T.R., e-mail: timamd@gmail.ru;

Kolynin V.O., e-mail: vkolynin@mail.ru

Received 15.07.19

Accepted 09.09.19

Конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД)

Этот термин был предложен профессорами Д.Н. Уолтоном и Ф.Д. Нэттрасом в 1954 г. [1]. Болезнь считали клинически гетерогенной, так как она включала различные типы мышечной дистрофии (МД): тазово-бедренные восходящие варианты Эрба, Лейдена и Мебиуса, а также нисходящие лопаточно-плечевые варианты Эрба.

Положение о нозологической принадлежности КПМД значительно изменилось в 1994 г., когда были обнаружены дистрофин-связанные гликопротеины. Дистрофин — интрацеллюлярный субмембранный белок, тесно связан с трансмембранными белками (саркогликаны-альфа, -бета, -гамма и -дельта; дистрогликан-бета, кавеолин др.) и экстрацеллюлярными белками, расположенными в базальной мембране мышечной клетки (дистрогликан-альфа, ламинин и его фракции — ламинин-альфа-1 и -2, -бета-1 и -2, -гамма-1) [1]. Эти белки обеспечивают активный транспорт веществ, в том числе ионов кальция, из экстрацеллюлярного пространства в клетку, а трансмембранные белки (саркогликаны и другие) вместе с дистрофином обеспечивают целостность сарколеммы во время мышечного сокращения.

Мутации в генах, контролирующих дистрофин-связанные белки, приводят к развитию МД, напоминающих по клинической картине МД Дюшенна (МДД) или МД Беккера (МДБ) либо другие типы. Если нарушается синтез дистрофина, то это приводит к исчезновению всех дистрофин-связанных белков. Описано 30 типов КПМД, 8 из них наследуются по аутосомно-доминантному типу, а 22 — по аутосомно-рецессивному типу [2].

В настоящее время картированы на хромосомах гены, контролирующие синтез дистрофин-связанных белков, известны генные продукты и их молекулярные массы, синтезированы антитела к генным продуктам (к дистрофин-связанным белкам). Это обуславливает точную диагностику этих типов МД.

По клиническим признакам КПМД крайне трудно дифференцировать. КПМД являются примером, когда мутации разных генов, локализованных в разных хромосомах, кодирующие разные белки, приводят к развитию сходных клинических фенотипов.

Аутосомно-рецессивные формы КМПД протекают наиболее тяжело, и особенно саркогликанопатии (КМПД 2С–F.), гены которых картированы на хромосомах (табл. 1). Ранее их называли «тяжелая форма МДД с аутосомно-рецессивной передачей» [3]. Начало болезни от 3 до 5 лет, хотя описаны случаи с началом болезни в 36 лет. Первоначально поражаются мышцы тазового пояса и бедер. Причем, в отличие от МДД, тяжелее поражаются мышцы бедер, чем мышцы тазового пояса; на бедрах в равной степени тяжело вовлекаются передняя и задняя группы мышц; рано вовлекаются в процесс мышцы перонеальной группы голени; мышцы плечевого пояса страдают сильнее, чем при МДД: выражены «крыловидные лопатки»; нередко появляются боли в мышцах бедер и голени; сколиоз и контрактуры

выражены слабо. Отсутствует определенная формула псевдогипертрофий мышц. Обычно отмечается только псевдогипертрофия икр; сердечная мышца при большинстве саркогликанопатий (кроме КМПД 2D) вовлекается в процесс. Незначительно поражаются дыхательные мышцы. Мышцы гортани и плотки не поражаются. Больные становятся «колясочными» к 15 годам. Наиболее часто встречается альфа-саркогликанопатия (дефицит адхалина) и она имеет более легкое течение. Наиболее тяжело протекает гамма-саркогликанопатия, но она наблюдается значительно реже. Именно эту форму КПМД ранее называли «тяжелая детская аутосомно-рецессивная МД, напоминающая МДД».

Генетика. Наследование аутосомно-рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. При браке двух здоровых гетерозигот 25% детей будут больны, 25% — здоровые и 50% — скрытые носители гена. Имеет значение кровное родство родителей.

Точный диагноз устанавливается при молекулярно-генетических исследованиях — обнаружение мутации в генах, кодирующих саркогликанопатии, а также при иммуноблот-анализе и иммуногистохимических исследованиях с антителами к саркогликанам. У этих больных может вторично уменьшаться или исчезать дистрофин.

Кальпаинопатия (КМПД2А) (МД с контрактурами мышц) [3, 4] наиболее часто (в 40% случаев) встречается среди других аутосомно-рецессивных КПМД. Кальпаин — белок, относящийся к семейству Са-зависимых протеаз, обеспечивающих считывание информации с ДНК на РНК. Он находится в мембранах ядер мышечных клеток, а также в саркоплазме и Z-дисках.

Начало болезни в 4–15 лет. Первые признаки: родители отмечают, что ребенок ходит на носочках. В большинстве случаев процесс начинается с асимптомной слабости мышц живота, тазового пояса — больших ягодичных и подвздошно-поясничных мышц. В результате этого рано усиливается поясничный лордоз, и поэтому больной рано начинает ходить на носочках. На ранней стадии возникают контрактуры икроножных мышц, задней группы мышц бедер, средних ягодичных и мышц, напрягающих широкую фасцию (рис. 1), позднее — двуглавых мышц плеч и сгибателей основных фаланг пальцев рук (рис. 2) и появляются «крыловидные лопатки». Тяжелее поражаются большие ягодичные и абдоминальные мышцы и в меньшей степени — подвздошно-поясничные мышцы. Больной стоит с широко расставленными ногами за счет средних ягодичных мышц. Нередко наблюдаются боли в мышцах. Больному трудно подниматься по лестнице, с пола встает, используя приемы Говерса. Также появляется затруднение бега, подъема по лестнице, вставания со стула. Больной становится «колясочным» в 11–28 лет. Отмечается высокий уровень креатинкиназы в крови (до 10 тыс. международных единиц).

Генетика. Наследование аутосомно-рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. Ген картирован в хромосомном районе 15q15. Точный диагноз

Таблица 1

Клинико-молекулярно-генетическая (и биохимическая) классификация конечностно-поясничных мышечных дистрофий (по J.L. Kaplan and D. Hamroun [2])

	ТН	ЛГ	ПГ
КПМД1А	АД	5q31	Миотилин
КПМД1В	АД	1q11	Ламин А/С
КПМД1С (+ синдром ВМ, гиперКК)	АД	3p25	Кавеолин-3
КПМД1Д (с кардиомиопатией)	АД	7q36.2	HSP-40
КПМД1Е (с парезом гортани, глотки и дистальных мышц)	АД	2q35	Десмин
КПМД1F	АД	7q32.1-32.2	Транспортин-3
КПМД1G	АД	4q21	ribonucleo-protein
КПМД1H	АД	3p25.1-p23	
КПМД2А	АР	15q15	Калпаин-3
КПМД2В	АР	2p13	Дисферлин
КПМД2G	АР	17q11-12	Телетонин
КПМД2H	АР	9q31	Е3-убиквитин лигаза
КПМД2I	АР	19q13.3	Фукутин
КПМД2J	АР	2q31	Титин
КПМД2К	АР	9q34	protein Q-monosyl transferasa I
КПМД2L	АР	11p14	Аноктамин
КПМД2M	АР	9q31	Фукутин
КПМД2N	АР	14q24	protein Q-monosyl transferasa
КПМД2O	АР	1p34	protein O-linked-mannose beta 1, 2
КПМДQ	АР	8q24	Плектин
КПМД2R	АР	2q35	Десмин
КПМД2S	АР	4q35	
КПМД2Т	АР	3p21.31	GTP манноза
КПМД2	АР	3p21	Дистрогликан
КПМД2	АР	1q22	D-PMT-полипептид-3
КПМД2	АР	7p21.2	Изопrenoидсинтаза
КПМД2	АР	9p13-p.12	Валозин
КПМД2С, D, E, F — саркогликанопатии			
КПМД2С	АР	13q12	γ-саркогликан 35 kd
КПМД2D	АР	17q12	alpha-саркогликан (адхалин) 50 kd
КПМД2E	АР	4q12	beta-саркогликан 43 kd
КПМД2F	АР	5q33	δ-саркогликан 53 kd

Примечание: ТН — тип наследования, ЛГ — локализация гена, ПГ — продукт гена; kd (килодальтон) — молекулярная масса белка; АД — аутомно-доминантный; АР — аутомно-рецессивный.

Table 1

Clinical molecular-genetic (and biochemical) classification of limb-girdle muscular dystrophies — LGMD (according to J.L. Kaplan and D. Hamroun [2])

	MI	GL	PG
LGMD1A	AD	5q31	myotilin
LGMD1B	AD	1q11	lamin A/C
LGMD1C ((+ VM (venous malformation) syndrome, hyper CK (hyper creatine kinase))	AD	3p25	caveolin-3
LGMD1D (+ cardiomyopathy)	AD	7q36.2	HSP-40
LGMD1E (+ paresis of larynx, pharynx and distal muscles)	AD	2q35	desmin
LGMD1F	AD	7q32.1-32.2	transportin 3
LGMD1G	AD	4q21	ribonucleo-protein
LGMD1H	AD	3p25.1-p23	
LGMD2A	AR	15q15	calpain-3
LGMD2B	AR	2p13	dysferlin
LGMD2G	AR	17q11-12	telethonin
LGMD2H	AR	9q31	E3 ubiquitin ligase
LGMD2I	AR	19q13.3	fukutin
LGMD2J	AR	2q31	titin
LGMD2K	AR	9q34	protein Q-monosyl transferasa I
LGMD2L	AR	11p14	anoktamin
LGMD2M	AR	9q31	fukutin
LGMD2N	AR	14q24	protein Q-monosyl transferasa
LGMD2O	AR	1p34	protein O-linked mannose beta 1,2
LGMDQ	AR	8q24	plectin
LGMD2R	AR	2q35	desmin
LGMD2S	AR	4q35	
LGMD2Т	AR	3p21.31	GTP mannose
LGMD2	AR	3p21	dystroglycan
LGMD2	AR	1q22	D-PMT polypeptide 3
LGMD2	AR	7p21.2	isoprenoid synthase
LGMD2	AR	9p13-p.12	valosin
LGMD2C, D, E, F — sarcoglycanopathies			
LGMD2C	AR	13q12	gamma-sarcoglycan 35 kd
LGMD2D	AR	17q12	alpha-sarcoglycan (adhalin) 50kd
LGMD2E	AR	4q12	beta-sarcoglycan 43kd
LGMD2F	AR	5q33	delta-sarcoglycan 53 kd

Note: MI — mode of inheritance, GL — gene location, PG — product of gene, kd — kilodalton — molecular weight of protein, AD — autosomal dominant, AR — autosomal recessive.

устанавливается при использовании молекулярно-генетических методов и иммуноблоттинге с антителами к кальпаину. Иммуноблоттинг дает количественную оценку содержания кальпаина. Фенотипически кальпаинопатия напоминает МД Эмери–Дрейфуса I и II типов, при которых белок эмерин и ламин A/C соответственно локализованы в ядерных мембранах, а также миопатию Бетлема. При всех этих формах мышечные контрактуры сильно выражены. Однако при кальпаинопатии, в отличие от МД Эмери–Дрейфуса, отсутствует кардиомиопатия с нарушением проводимости и блокадой сердца. Может наблюдаться вторичное уменьшение (исчезновение) кальпаина и при других миодистрофиях (финский дистальный тип Удда — белок титин и дистальный тип Миоши — белок дисферлин).

Дисферлинопатия (КПМД2В). Белок дисферлин локализован в плазматической мембране миофибрилл. Он обеспечивает кальций-зависимое связывание аннексинов A1 и A2 с сарколеммой и регенерацию мышечных волокон. Ген дисферлина находится в хромосомном районе 2p21.3. Обнаружено около 21 мутации в гене дисферлина. Интересно, что мутации в одном и том же гене дисферлина приводят к развитию разных фенотипов: проксимальной КПМД2В и дистальной МД Миоши и конгениталь-

ных форм с новым фенотипом [5]. Начало проксимальной КПМД2В — между 17 и 23 годами с мышц тазового пояса и бедер. Отмечается распространение атрофий на мышцы голени. Наблюдается затруднение бега, ходьбы, стояния на носках. Для диагностики используются молекулярные методы, а также иммуноблоттинг и иммуногистохимические исследования с антителами к дисферлину.

В 2007 г. был опубликован необычный случай дисферлинопатии (КПМД2В) [6]. У девочки 14 лет в течение нескольких месяцев появилось болезненное увеличение икр. Боли усиливались при беге. При исследовании обнаружено затвердение и увеличение размера икроножных мышц с их легкой контрактурой, которая затрудняла разгибание стоп. При пальпации отмечалась индурация мышц бедер. Пальпация их была безболезненной. Слабости и миотонических феноменов — появления ровика в мышцах при перкуссии — не было. КК 17 000 МЕ. При МРТ в режиме T2 ВИ выявлен гиперинтенсивный сигнал в икроножной мышце — признак воспаления. При биопсии мышцы обнаружены атрофия волокон, центральные ядра, некротические мышечные волокна и выраженная клеточная инфильтрация (признаки воспаления). Анализ ДНК — компауд гетерозигота — две мутации в двух аллелях гена дис-



Рис. 1. Больной стоит на носках, широко расставив ноги, вследствие контрактуры мышц задней группы голени, задней группы бедер и отводящих мышц бедер
Fig. 1. The patient is standing on the toes, legs wide apart due to muscle contractures of posterior groups of lower legs, posterior groups of the thighs and abductors of thighs muscles

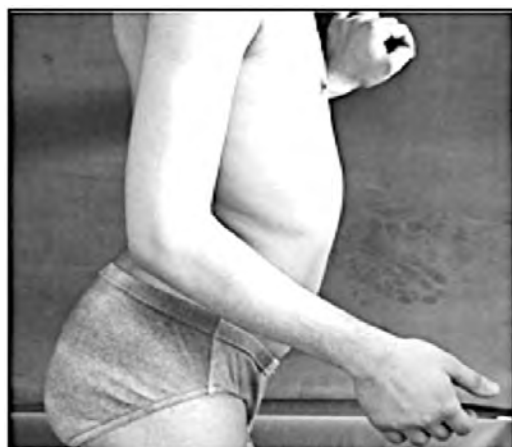


Рис. 2. Контрактура двуглавых мышц правого плеча, пястно-фалангеальных и межфалангеальных суставов
Fig. 2. Contractures of the right biceps brachia muscles, flexors of metacarpophalangeal and interphalangeal joints

ферлина. Необычный фенотип КПМД2В у гетерозиготы объясняли наличием двух мутаций (болезнь обычно проявляется в гомозиготе). Описаны также два необычных случая дисферлиновой миопатии, фенотипически напоминающей полимиозит [7]. Иммуноблот-анализ подтвердил отсутствие у больных дисферлина. Описан также случай дисферлинопатии (гомозигота с дефицитом дисферлина) с тяжелой жировой дегенерацией мышцы, выпрямляющей позвоночник, в поясном и грудном отделах без развития камптокормии.

Телетонинопатия (КПМД2G). Белок телетонин — саркомерный белок, локализован в Z-дисках и связан с альфа-актином. Болезнь начинается в раннем детстве. Поражаются проксимальные и дистальные мышцы ног. Легкая слабость мышц плечевого пояса. Появляются свисающие стопы, гипертрофия икроножных мышц и болезненные крампи. Процесс распространяется также на проксимальные отделы рук и плечевой пояс. К 18 годам больные становятся «колясочными». Ген картирован в хромосомном районе 17q11. Для диагностики используется иммуногистохимический метод с антителами к телетонину. Отмечается клиническое сходство с полимиозитом, который устойчив к лечению кортикостероидами. Описана миофибрилярная миопатия с избыточным накоплением телетонина в саркоплазме [8].

Аутосомно-доминантные КПМД

КПМД1А. Миотилинопатии. Ген картирован в хромосомном районе 5q31. Белок миотилин — саркомерный белок, связанный с альфа-актином и локализован в Z-диске. Это болезнь взрослых со средним возрастом начала в 27 лет с поражения мышц бедер, а затем плечевого пояса. Встречаются фенотипы болезни, когда поражаются язык (дизартрия), голосовые связки (дисфония), то есть развивается миогенный бульбарный паралич. Коленные и рефлекссы с двуглавых мышц плеч рано снижаются. Наблюдаются также дистальные формы миотилиновой миопатии.

Описана семья, в которой болезнь начиналась в позднем возрасте (50–60 лет) у пробанда с вовлечения дистальных мышц, а у его сестры с мышц тазового пояса. У пробанда (60 лет) были жалобы на миалгии и крампи в мышцах ног. При осмотре обнаружено, что больной не может стоять на носках. Ахилловы рефлекссы отсутствовали. Через 2 года появился степпаж. В дальнейшем процесс распространился на мышцы тазового пояса, проксимальные и дистальные отделы рук. Одинаково были вовлечены сгибатели и разгибатели пальцев рук. Спустя 10 лет больной не мог поднять руки выше головы и не мог поднести правую руку ко рту. У родной сестры пробанда мышцы тазового пояса страдали сильнее, чем дистальные. У обоих больных не было поражения мышц гортани, языка и сердца. Голос оставался громким, не было дизартрии. Ген картирован в хромосомном районе 5q31. Для диагностики используют молекулярные (анализ ДНК) и иммуногистохимические методы с антителами к миотилину.

КПМД1В. Ламинопатия. Белок ламин А/С, локализован в мембране мышечных ядер. У половины пациентов болезнь начинается в детском возрасте со слабости проксимальных групп мышц нижних конечностей. Позднее развиваются контрактуры в области локтевых суставов и ахилловых сухожилий. Нет контрактуры мышцы, выпрямляющей позвоночник. Как правило, тяжело страдает сердечная мышца: атриовентрикулярный блок проведения, аритмии, брадикардия, синкопе и внезапная смерть. Эта аутосомно-доминантная (АД) форма МД фенотипически напоминает аутосомно-рецессивные (АР) и АД-мышечные дистрофии Эмери–Дрейфуса. Ген картирован в хромосомном районе 1q11-q21. Предполагается, что АД КПМД1В и АД-мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса вызваны аллельными генами.

КПМД1С. Кавеолинопатия. Белок кавеолин-3 — мышечный сарколеммальный белок из семейства кавеолинов. Эти белки локализованы в мышечной плазматической мембране (в специальных кавеолах — везикулярные инвагинации плазматической мембраны скелетной и сердечной мышцы) и связаны с дистрофин-гликопротеиновым комплексом. Роль кавеолинов заключается в фиксации мембраны к миофибриллам. Кроме того, кавеолины, в том числе кавеолин-3, который находится в мышечной клетке, блокируют рецепторы миостатина, который в свою очередь блокирует миогенез. При нарушении синтеза кавеолина-3 усиливается действие миостатина, с чем связана атрофия и слабость мышц [9]. Начало болезни в 5 лет с крампи при физической нагрузке, миалгий в покое и после нагрузки, легкой/умеренной слабости проксимальных и дистальных мышц и гипертрофии икроножных мышц. Отмечается затруднение бега, подъема по лестнице и вставание по Говерсу. Ген картирован в хромосоме 3p35.

Мутация в гене кавеолин-3 приводит также к развитию других клинических фенотипов МД — наследственной асимптоматической гиперКФКемии, аутосомно-доминантной болезни «волнующихся мышц» (при перкуссии мышцы в ней возникают волнообразные сокращения, а при игольчатой ЭМГ — биоэлектрическое молчание), дистальной миопатии и семейной гипертрофической кардиомиопатии [10]. По-видимому, это аллельные болезни.

В Англии [11] описаны две новые аутосомно-доминантные мутации кавеолина. Авторы наблюдали различные фенотипы в одной семье. Изучено 10 больных. Ведущим симптомом была миалгия, у 50% больных она явилась причиной обращения к врачу. Миалгии объясняли нарушением метаболизма глюкозы в мышце и изменения в анаэробном гликолизе. У больных находили снижение активности кавеолина-3 и фосфофруктокиназы, что могло быть причиной миалгий (как при гликогенозе 7).

Мышечная слабость была только у 6 больных, тогда как синдром «волнующихся мышц» был у 8 больных, из них у 4 больных мышечная слабость отсутствовала. Чаще наблюдалась слабость в дистальных отделах ног (больные с трудом могли стоять на носках). Почти у всех отмечалась легкая гипертрофия

отдельных мышц, чаще икроножных. У всех больных отмечалось повышение креатинкиназы (КК) в 9 раз выше нормы (у 6 человек) и даже в 30 раз (1 или 2 больных). Об асимптомной гиперКФКемии авторы ничего не сообщают.

В Германии описана большая семья с кавеолинопатией с аутосомно-доминантным типом наследования, в которой также отмечались различные фенотипы, а именно: болезнь «волнующихся мышц», дистальная миопатия и КППМД1С. В литературе имеется сообщение о семье с аутосомно-рецессивным типом наследования КППМД1С.

Для диагностики используются иммуногистохимические, иммуноблоттинг и молекулярные методы. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают отсутствие в мышце кавеолина-3 и вторичное снижение дисферлина. Содержание дистрофина в норме.

Согласно данным литературы, считается, что впервые дистальная миопатия была открыта В.Р. Говерсом в 1902 г. Анализ литературы показывает, что В.К. Рот ранее, в 1885 г., описал дистальный тип МД под названием «периферическая мышечная сухотка, типичные и атипичные (переходные) формы» [12].

В настоящее время выделены семь основных типов дистальных мышечных дистрофий, из которых пять наследуются по типу АД и два по типу АР. Всего описано 17 вариантов дистальных миопатий (13 АД и 4 АР)

Аутосомно-доминантные типы ДМД

Тип Веландер с поздним началом у взрослых.

Л. Веландер в 1951 г. опубликовала монографию об этой болезни, в которой привела данные о 249 больных [13].

Таблица 2

Классификация дистальных мышечных дистрофий (в модификации) [2]

	ТН	ЛГ	ПГ
a. Тип Welander (с поздним началом у взрослых)	АД	2p13	Типа 1 протеин
b. Тип Udd Finnish tibial	АД	2q31	Титин
c. Тип Markesbery, Griggs протеин (с поздним началом)	АД	10q22	ZASP
d. Тип (Nonaka) (с вакуолями в оправе или миозит с включен. тельцами)	АР АР	9p12 2p14	Глюкозамин Дисферлин
e. Тип Miyoshi (у взрослых)	АД	14q11.2	Миозин
f. Тип Laing (с началом в 4–25 лет)	АД	5q31	Матрин 3
g. Дистальный тип с вовлечением гортани и глотки	АД	19,p13	РНК-связывающий протеин
h. Окуло-фарингеальный тип	АД	14q11-q13	PABP2
i. Окуло-фаринго-дистальный тип	АД, АР	5q31	

Пр и м е ч а н и е : ТН — тип наследования, ЛГ — локализация гена, ПГ — продукт гена; kd (килодальтон) — молекулярная масса белка; АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Table 2

Classification of distal muscle dystrophies (modification) [2]

	MI	GL	PG
a. Welander type (late start in adults)	AD	2p13	Type-1 protein
b. Udd Finnish tibial type	AD	2q31	titin
c. Markesbery, Griggs type protein (late start)	AD	10q22	ZASP
d. (Nonaka) type (with rimmed vacuoles or myositis with included bodies)	AR AR	9p12 2p14	glucosamine dysferlin
e. Miyoshi type (in adults)	AD	14q11.2	myosin
f. Laing type (starts at the age of 4–25)	AD	5q31	matrine 3
g. Distal type involving the larynx and the pharynx	AD	19,p13	RNA binding protein
h. Oculo-pharyngeal type	AD	14q11-q13	PABP2
i. Oculo-pharyngo-distal type	AD, AR	5q31	

Note: MI — mode of inheritance, GL — gene location, PG — product of gene; kd (kilodalton) — molecular weight of protein; AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive.

Клиника. Начало болезни в среднем в 40–60 лет. Однако болезнь может начаться в 7–80 лет. Первые жалобы связаны с затруднением выполнения мелких действий пальцами рук (счет монет, застегивание пуговиц, чистка картофеля и т.д.). Это объясняется характерной локализацией мышечной слабости и атрофий. Вовлекаются мышцы возвышения большого пальца и мизинца, а также межкостные мышцы (рис. 3). Позднее поражаются разгибатели основных фаланг пальцев и разгибатели кистей. В дальнейшем процесс распространяется на перонеальную группу мышц голени (рис. 4). На поздней стадии болезни могут вовлекаться сгибатели пальцев рук и ног, а также сгибатели кистей и стоп. В течение длительного времени такая дистальная локализация поражений сохраняется. У некоторых больных процесс может распространяться на мышцы плечевого и тазового пояса, но степень их поражения будет значительно меньше. Глубокие рефлексy исчезают по мере атрофии мышц. Наблюдается псевдогипертрофия икроножных мышц. Болезнь медленно прогрессирует, больные долгое время сохраняют трудоспособность.

Генетика. Наследственность аутосомно-доминантная с полной пенетрантностью мутантного гена. Ген картирован в хромосомном районе 2p13. Ген расшифрован, мутантный продукт — TIA1 протеин.

Тиббиальная мышечная дистрофия Удда (финский тип). Начало в зрелом возрасте (после 35 лет). Отмечается избирательная слабость сначала передних большеберцовых мышц и позднее — длинных разгибателей пальцев ног (короткий разгибатель сохраняется). В течение очень длительного времени эта формула мышечной слабости сохраняется без генерализации. Однако на поздней стадии болезни возможно поражение *m. quadriceps femoris*. Продолжительность жизни не уменьшается, больные сохраняют способность к самостоятельному передвижению.

Наследственность аутосомно-доминантная. Ген картирован в хромосомном районе 2q31. Мутантный белок — титин. Вторично нарушается синтез кальпаина-3 [14].

В 2008 г. описаны две новые семьи из Испании и две из Франции с тиббиальной МД с более тяжелым течением болезни. Наряду с выраженным поражением перонеальной группы мышц наблюдалось вовлечение задней группы мышц голени и тяжелое поражение задней группы мышц бедер. У некоторых больных отмечалось затруднение поднимания с корточек и по лестнице. Обнаружены три новые мутации в гене титина. Разницу фенотипов между случаями, описанными В. Udd и другими авторами, объясняли различными мутациями (Mех 5 и Мех 6) [14, 15]. Мутации в одном и том же гене с нарушением синтеза сходного белка вызывают разные фенотипы.

Мышечная дистрофия Маркесбери–Григгса. В 1974 г. описано 6 больных. Начало в возрасте 43–51 год с поражения мышц переднего ложа голени с последующим вовлечением мелких мышц кистей и разгибателей пальцев рук. Мышцы лица, шеи, бульбарные мышцы, туловища и сердца не страдают. Те-

чение медленно прогрессирующее. Имеет сходные клинические проявления с МД Удда. Ген картирован в 10q22, мутантный ген — ZASP-ген и продукт гена — ZASP-белок.



Рис. 3. Дистальная МД. Затруднено собирание монет из-за тяжелой слабости мышцы *flexor pollicis brevis* (наблюдение В.М. Казакова)

Fig. 3. Difficulty in collecting coins due to severe weakness of *flexor pollicis brevis* muscle



Рис. 4. Больной не может встать на пятки из-за слабости мышц *tibialis anterior* и *extensor digitorum longus*

Fig. 4. The patient cannot stand on the heels due to the weakness of *tibialis anterior* and *extensor digitorum longus*

Дистальная миопатия Лейна. Редкая болезнь. Описана большая семья из Австралии с аутосомно-доминантным наследованием на протяжении трех поколений. Возраст начала болезни 4–25 лет. Отмечается избирательная слабость разгибателей пальцев ног и стоп («свисающие» стопы), сгибателей шеи, атрофия и слабость грудино-ключично-сосцевидных мышц с последующим вовлечением разгибателей пальцев рук. Относительно сохранными остаются мышцы предплечий, включая сгибатели кистей. Проксимальные мышцы тазового пояса и бедер могут поражаться в легкой или умеренной степени. У некоторых больных отмечались «крыловидные» лопатки. Течение болезни мягкое. При гистологическом исследовании отсутствовали вакуоли «в оправе». Вакуоли «в оправе», содержащие амилоид, выявляемые при окраске по Гомори трихром (вакуоль окружена кольцом красного цвета, а при окраске гематоксилин-эозином — кольцо имеет базофильное окрашивание), и включения в виде эозинофильных телец описаны при разных типах миопатий.

Диагноз был подтвержден с помощью ЭМГ, МРТ мышц ног и ДНК-анализа. Анализ сцепления позволили локализовать локус MPD1 в хромосомном районе 14q11.2- q13. Мутантный белок — миозин.

Аутосомно-рецессивные типы ДМД

Тип Миоши с ранним началом у взрослых. Болезнь начинается в возрасте 15–25 лет с поражения икроножных и камбаловидных мышц [16]. Появляется затруднение ходьбы («шаркающая» походка), бега, спуска по лестнице. Больной не может стоять на носках, но хорошо стоит на пятках, так как перонеальная группа мышц долго остается интактной. Больные не могут танцевать (кружиться в вальсе). Позднее вовлекаются четырехглавые мышцы бедер (рис. 5), большие ягодичные, мышцы плечевого по-

яса и плеч. Мышцы кистей и шеи могут сохраняться. У 50% больных наблюдается асимметрия мышечной слабости. Рефлексы на ногах постепенно исчезают. На ЭМГ — смешанный характер изменений (повышена активность при введении иглы, различная денервационная активность в покое, быстрое рекрутирование коротких ПДЕ).

Генетика. Ген миопатии Миоши картирован в хромосомном районе 2p12-14. В этой же области картирован ген КПМД2В. Вероятно, эти болезни обусловлены аллельными генами. Этот ген обеспечивает синтез белка дисферлина. Вторично нарушается синтез кальпаина. Для диагностики используют иммуногистохимический и молекулярный (анализ ДНК) методы, а также МРТ и КТ мышц ног (см. рис. 5).

Дистальная мышечная дистрофия с вакуолями «в оправе» (тип Нонака). В настоящее время эта форма описывается под разными названиями: GNE Myopathy (GNEM), Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM), Quadriceps-Sparing Myopathy (QSM), Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles (DMRV), Nonaka Myopathy, and Inclusion body Myositis type 2 (IBMType 2). Начало болезни в 20–30 лет с поражения передних большеберцовых мышц. Через 1–4 года появляется «вялое свисание» стоп. Процесс быстро распространяется на заднюю группу мышц бедер и подвздошно-поясничные мышцы. Четырехглавые мышцы бедер сохраняются. Трудно становится подниматься по лестнице. Отмечается вставание по Дюшенну–Говерсу. В дальнейшем присоединяется слабость сгибателей шеи, плечевого пояса и кистей. Через 13 лет от начала болезни больные не могут самостоятельно поворачиваться и вставать с кровати и становятся «колясочными».

Генетика и морфология. Ген GNE, ответственный за развитие болезни, картирован в хромосомном районе 9p12-p12. Мутантный бе-

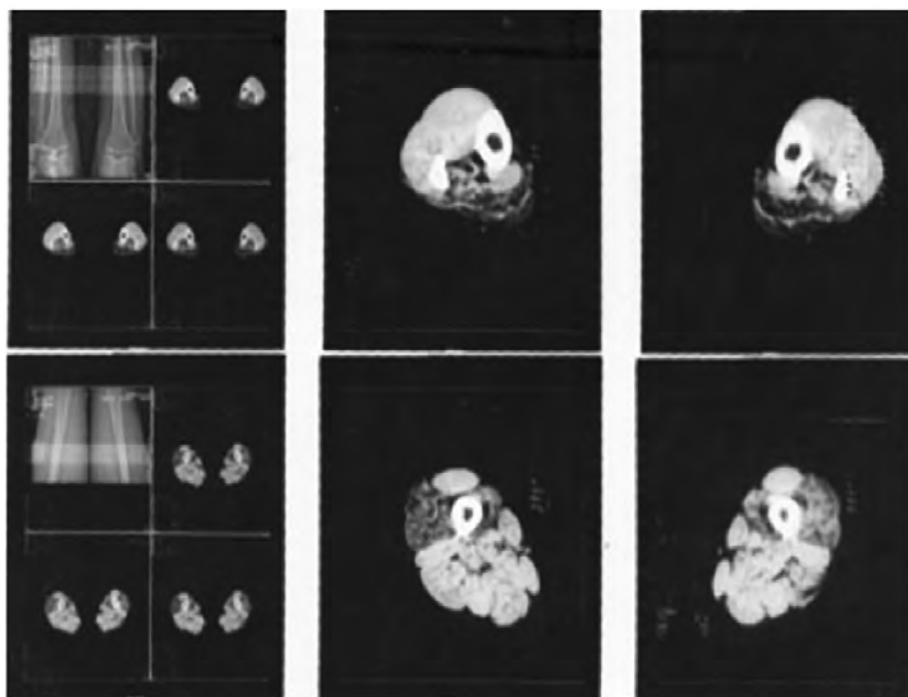


Рис. 5. КТ: жировая дегенерация икроножных и камбаловидных мышц голени (рис. сверху) и четырехглавых мышц бедра (рис. внизу)

Fig. 5. CT: steatosis of gastrocnemius and soleus muscles of the lower legs (fig. at the top) and quadriceps femoris muscles (fig. at the bottom)

лок — гликозамин (UDP-N-acetyl)-2-epizamine/N-acetylmannosaminekinase. При мышечной биопсии обнаруживают характерные признаки в мышечных волокнах — вакуоли «в оправе», содержащие амилоид, выявляемые при окраске по Гомори трихром и включения в виде эозинофильных телец, а также наличие трубчато-нитевидных включений в ядрах мышечных клеток, которые видны при электронной микроскопии. N. Sunohara и соавт. [17] полагают, что наличие вакуолей «в оправе» и нитевидных включений в ядре является специфическим морфологическим признаком для описанной ими дистальной миопатии. Однако такие изменения имеются также при дистальной миопатии Веландер, при митохондриальной миопатии и спорадическом миозите с включенными тельцами, дистальной МД с поражением голосовых связок и глотки и при окулофарингеальной МД.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия.
Клиника. Начало болезни в 50–60 лет с постепенно нарастающего птоза, который нередко сочетается с легкой дисфагией. Прогрессирующий птоз ограничивает поля зрения. Больной компенсаторно напрягает лобную мышцу и разгибает шею, так что голова запрокидывается назад (поза Гетчинсона). В поздней фазе болезни развивается почти полный птоз. Постепенно появляется ограничение движения глазных яблок, имеется кратковременная диплопия, которая сменяется наружной офтальмоплегией. Внутренние глазные мышцы и острота зрения никогда не страдают [18].

Птоз обычно бывает первым симптомом болезни, но нередко раньше отмечается затруднение глотания сначала твердой, а затем жидкой пищи. Появляется поперхивание. Может наступить истощение больного и даже «голодная» смерть из-за невозможности глотания. Ограничивается подвижность нёба. Глоточный рефлекс снижен. Развивается трахеобронхит и пневмония. Сокращения глотки и пищевода ослаблены. Дисфагия сопровождается назолалией, вовлечением языка и мышц гортани (миогенный бульбарный паралич). В легкой степени поражаются мимические мышцы, височная и собственно жевательные (когда птоз уже явный). Атрофия мышц шеи, плеч, бедер и ягодиц обычно возникает намного позже. Сухожильные рефлексы снижаются и постепенно исчезают.

При гистологическом исследовании биоптата мышцы находят вакуоли «в оправе». При окраске по Гомори вакуоли окружены кольцом красного цвета, а при окраске гематоксилин-эозином кольцо имеет базофильную окраску. При электронной микроскопии в мышечных ядрах выявляются трубчато-нитевидные включения.

Генетика. Наследование аутосомно-доминантное с полной пенетрантностью и сильно варьирующей экспрессивностью гена, который картирован в хромосомном районе 14q11. Этот ген обеспечивает синтез полиаденил-связывающего протеина-2. Мутация в гене заключается в увеличении числа (экспансии) короткого повтора GCG от 8 до 12.

В контрольной популяции число GCG повторов не больше 6. Описана женщина компауд-гетерозигота, у которой в гене PABP2 отмечались различные экспансии триплетов GCG (9 и 7). Для диагностики болезни используется молекулярно-генетический метод (обнаружения экспансии GCG-повторов).

Окулофарингодистальная мышечная дистрофия. Описаны редкие аутосомно-доминантные (в Японии) и аутосомно-рецессивные (в Нидерландах) случаи болезни. Аутосомно-доминантная форма более доброкачественная.

Начало в возрасте 35–60 лет. Наблюдается асимметричная слабость мышц голени и кистей в сочетании с дисфагией и дисфонией [19]. Аутосомно-рецессивная форма протекает более тяжело. Начало в возрасте 15–25 лет с двухсторонней слабости передних большеберцовых мышц или птоза. В последующем развиваются дистальные парезы рук, затруднение глотания, ограничение движений глазных яблок во все стороны и слабость мышц лица. Характерный признак — тяжелое поражение мимических мышц, выраженное ограничение движений глазных яблок и птоз. У таких больных описано «миопатическое» лицо. Мышечная слабость постепенно распространяется от дистальных отделов рук и ног к проксимальным, так что через 25 лет больные стали «колясочными». Поражение мышц глотки менее значительно, чем при окулофарингеальной мышечной дистрофии. Таким образом, окулофарингодистальная дистрофия клинически протекает тяжелее. Имеются вакуоли «в оправе», но нет нитевидных ядерных включений. Ген картирован в 5q31. Не найдено мутации в гене PABP2. Таким образом, это, по-видимому, самостоятельная нозологическая форма, отличная от окулофарингеальной.

P.S. В 2019 г. классификация наследственных нервно-мышечных болезней была переиздана с увеличением числа различных молекулярных вариантов; в частности, конечностно-поясных типов МД было описано 48 (13 АД и 35 AP), а дистальных типов МД — 21 (16 АД и 5 AP), см. [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bushby K., Beckmann R. Workshop about pathogenesis of disferlinopathy, caveolinopathy, calpainopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2003;13(1):80–90.
2. Kaplan J.L., Hamroun D. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). *Neuromuscul. Disord.* 2014;24(12):1127–1153.
3. Ozawa E., Noguchi S., Mizuno et al. From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1998;21(4):421–428.
4. Kazakov V., Muntoni F., Dubowitz V. et al. Calpainopathy. Report of a case from Russia. Abstract. XXXTH Oxford Symposium on muscle disease, Department of Neuropathology and neurology, Oxford, UK, 22-23 July 2005.

5. Paradas C., Conzalez-Quereda L., De Luna N. et al. A new phenotype of dyspherlinopathy with congenital onset. *Neuromuscul. Disord.* 2009;19(1):21–25.
6. Diers A., Carl M., Stoltenburg-Didinger G. et al. Painful enlargement of the calf muscles in limbs girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) with a novel compound heterozygous mutation in DYSF. *Neuromuscul. Disord.* 2007;17(2):157–162.
7. Angelini C., Grisold W., Nigro V. Diagnosis of protein analysis of disferlinopathy in two patients mistaken as polymyositis. *Acta Myol.* 2011;XXX:185–187.
8. Olive M., Shatunov A.Q., Gonzalez L. et al. Transcription-terminating in telethonin causing autosomal recessive muscular dystrophy type 2C in European patient. *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(12):929–933.
9. Ohsawa Y., Okada A., Kuga A. et al. Caveolin-3 regulates myostatin signaling. Mini-review. *Acta Myol.* 2008;XXVII:19–24.
10. Harriet P.Lo., Bertini E., Mirabella M. et al. Mosaic caveoline-3 expression in acquired rippling muscle disease without evidence of myasthenia gravis or acetylcholine receptor antibodies. *Neuromuscul. Disord.* 2011;21(3):194–203.
11. Aboumoussa A., Hoogendijk J., Charlton R. et al. Caveolinopathy—New mutations and additional symptoms. *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(7):572–578.
12. Kazakov V.M., Rudenko D.I. Stuchevskaya T.R. Vladimir Karlovich Roth (1848–1916): the founder of neuromuscular diseases studies in Russia. *Acta Myol.* 2014;33(1):34–42. (Cited in Scopus).
13. Welander L. Myopathia distalis tarda hereditaria 249 examined cases in 72 pedigrees Stockholm: Esselte aktiebolag. 1951, 124 p.
14. Udd B. Distal myopathy. In: Handbook of Clinical Neurology (Mastaglia, Hilton Jones ed.). 2007;86:216–241.
15. Hackman P., Marchand S., Sarparanta J. et al. Truncating Mutations in c-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(12):922–928.
16. Somer H., Udd B. Distal myopathies. In: Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics (Ed. A.E.H. Emery), Chichester: Wiley; 1998:181–201.
17. Sunohara N., Nonaka I., Kamei N. et al. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Brain.* 1989;112:65–83.
18. Bouchard J-P., Brais B., Tome F.M.S. Oculopharyngeal muscular dystrophy. In: Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics (Ed. A.E.H. Emery), Chichester: Wiley; 1998:157–174.
19. Thevathasan W., Squier W., MacIver D.H. et al. Oculopharyngodistal myopathy — A possible association with cardiomyopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2011;21:121–125.
20. Bonne G., Rivier F., Hamroun D. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). *Neuromuscul. Disord.* 2019;29(12):980–1018.

Поступила 15.07.19
Принята к печати 09.09.19