

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА-БЕККЕРА У ДЕТЕЙ

Чичко А.М.¹, Крылова-Олефиренко А.В.¹, Кондрукевич А.Г.¹, Констанчук Е.В.¹,
Меньшикова Е.А.², Бомберова Л.А.², Безлер Ж.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет,

² ГУ «Республиканский клинический центр паллиативной медицинской помощи детям»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В ходе исследования были описаны наиболее распространенные типы мутаций в гене DMD – делеция (62 %) и дупликация (17 %), механизмы их возникновения и взаимосвязь с клиническими формами дистрофии. Проведена оценка зависимости тяжести клинических проявлений от вида мутации. Определены ранние доклинические признаки заболевания, на основании которых можно предположить прогрессирующую мышечную дистрофию (ПМД) в неонатальном периоде: гиперферментемия, семейный анамнез. Установлено, что ранним проявлением заболевания являлось изменение походки (у 86 % детей старше 5 лет), а 83 % пациентов утратило способность к самостоятельному передвижению к 15 годам.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, мутации в гене DMD, дистрофин, дети, мышечная слабость.

Введение. ПМД Дюшенна-Беккера – наследственное, сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене белка дистрофина (DMD). Распространенность в разных популяциях варьирует от 1:3000 до 1:5000 живорожденных мальчиков. В 70 % случаев заболевание мальчиков связано с патологической мутацией у матери, в остальных случаях (до 30 %) – возникновение мутации de novo. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, ранним вовлечением в патологический процесс сердечной и дыхательной мускулатур, что лимитирует продолжительность жизни и приводит к тяжелой инвалидизации.

Важной задачей является улучшение качества и продление жизни детей с данной патологией, предоставление им возможностей для комфортного существования и социализации.

Для более детального изучения этих вопросов были установлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать наиболее часто встречающиеся типы мутаций у пациентов с прогрессирующей миодистрофией Дюшенна-Беккера.
2. Изучить основные клинические проявления заболевания.
3. Выявить доклинические признаки, на основании которых можно предположить ПМД.

Цель: изучить генетические и клинические особенности прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Республиканский клинический центр паллиативной медицинской помощи детям». Был проведен анализ медицинских карт стационарного пациента и консультативных заключений амбулаторных пациентов 68 мальчиков, наблюдавшихся с диагнозом ПМД Дюшенна-

Беккера в период с 2020 по 2023 гг. Возраст составил от 8 месяцев до 17 лет, Me (межквартильный интервал) – 9 (6–12 лет). Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel на основе анализа медицинских карт стационарного пациента и консультативных заключений амбулаторных пациентов.

Результаты и их обсуждение. Ген DMD является крупнейшим из известных генов человека, локализуется в локусе Xp21.2-p21.1, содержит 79 экзонов и кодирует три полноценные изоформы белка дистрофина в головном мозге, гладких и скелетных мышцах и клетках Пуркинье мозжечка, а также множество более коротких изоформ данного белка. Большинство мутаций в гене DMD нарушают экспрессию именно мышечной изоформы белка, что приводит к развитию миодистрофии Дюшенна и Беккера. Дистрофин является необходимой составляющей дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекса), который соединяет цитоскелет мышечных волокон с окружающим его внеклеточным матриксом, поэтому его дефицит приводит к разрушению митохондрий и апоптозу миоцитов. По мере прогрессирования заболевания миоциты постепенно замещаются жировой и фиброзной тканью [1].

Для синтеза белка дистрофина необходимо прохождение трех этапов: транскрипции, сплайсинга и трансляции.

При наличии сдвига рамки считывания происходит преждевременная терминация трансляции, и синтез белка дистрофина прекращается, что приводит к более тяжелой форме заболевания – мышечной дистрофии Дюшенна. В случае, когда мутации не приводят к сдвигу рамки считывания, синтезируется аномально усеченный, но функциональный дистрофин, что обуславливает более легкую форму – мышечную дистрофию Беккера.

Некоторые участки протеина дистрофин особенно важны для его функционирования (красная область (экзон 1, экзоны 64–70)). Мутации в этой области вызывают миодистрофию Дюшенна независимо от того, нарушают они генетический код или нет.

Другие участки важны относительно, поскольку у пациентов, имеющих мутации в оранжевом (экзоны 2–10) и желтом (экзоны 71–78) участках течение болезни более тяжелое, чем у пациентов с мутациями в зеленом (экзоны 10–63) участке.

В ходе исследования точная локализация мутации была установлена у 51 пациента. Из них 7 пациентов находились в так называемой «оранжевой зоне» с мутацией в экзонах 2–10, остальные 44 мальчика с мутациями в «зеленом участке» [2].

Достоверно чаще мутация захватывала область с 43 по 52 экзон («горячая область») [3]. В одном случае мутация занимала с 8 по 41 экзоны, что затронуло значительную часть гена (34 экзона из 79), однако в ходе исследования взаимосвязи между количеством вовлеченных в мутацию экзонов и тяжестью клинических проявлений не было выявлено.

Наиболее частой формой мутации являлась делеция (62 %), вторая по частоте встречаемости – дупликация (17 %). Среди обследованных пациентов имелось 4 семейных случая, в одном наблюдались братья-близнецы: в трех семьях братья имели идентичные типы мутации в одинаковых областях гена. У братьев-близнецов были выявлены дупликации в разных областях гена DMD.

Ген DMD состоит не только из экзонов, но содержит и некодирующие участки – интроны. Среди 68 обследованных пациентов имелся 1 ребенок с гемизиготной

мутацией в 26 интроне гена DMD (chrX:32472776T>) с нарушением сайта сплайсинга (с.3603+3A>T, NM_004006.2).

Распределение пациентов с миодистрофией Дюшенна-Беккера представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастные группы

Возраст	Количество детей
8 мес. – 4 года	16
5–8 лет	14
9–12 лет	23
13–17 лет	15

Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера обычно дебютирует в возрасте 4–5 лет и носит прогрессирующий характер. Родители детей младше 4 лет активных жалоб, связанных с заболеванием, не предъявляли, задержку физического или психического развития не наблюдали. Однако дети с ПМД начинают ходить позже своих здоровых сверстников: в 16–18 месяцев. Среди ранних проявлений заболевания отмечались: мышечная слабость, прогрессирующая атрофия мышц тазового и плечевого пояса, псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Начиная с 4–5 лет постепенно происходит изменение походки с нормальной в начале на слегка миопатическую, затем на типичную миопатическую («утиную»): ребенок широко расставляет ноги, переваливается из стороны в сторону при ходьбе, передвигается на носочках. При поднятии с пола пациенты помогают себе руками (симптом Говерса). Формируется деформация стоп (вальгусная, плоско-вальгусная, эквинусная, эквиноварусная установки), грудной клетки, позвоночника.

Несмотря на то, что первые клинические признаки заболевания проявляются только к 4–5 годам, существуют критерии диагностики, позволяющие предположить наличие у новорожденного мальчика ПМД и вовремя направить его на медико-генетическое консультирование: значительное «беспричинное» повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) (в 100 и более раз) вследствие рабдомиолиза; активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) (в 20 и более раз); активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 3–5 раз), что отмечалось у всех детей младшей возрастной группы (8 месяцев – 4 года). Важным признаком для уточнения диагноза ПМД Дюшенна-Беккера является наличие в семье пробанда родственников мужского пола по материнской линии с подтвержденным диагнозом, установленный факт присутствия в семье женщин носительниц патологического гена. На первом году жизни в 10 % случаев заболевание может проявляться в виде симптомокомплекса «вялого ребенка» [4].

При анализе жалоб пациентов было выявлено, что наиболее частыми жалобами являлись (рис. 1): прогрессирующая мышечная слабость – ведущая и наиболее отличительная жалоба во всех возрастных группах; изменения походки – невысокий процент в 13–17 лет в связи с утратой самостоятельной ходьбы, тугоподвижность суставов. Реже отмечались жалобы на изменения массы тела, эмоциональную нестабильность, трудности при ходьбе.

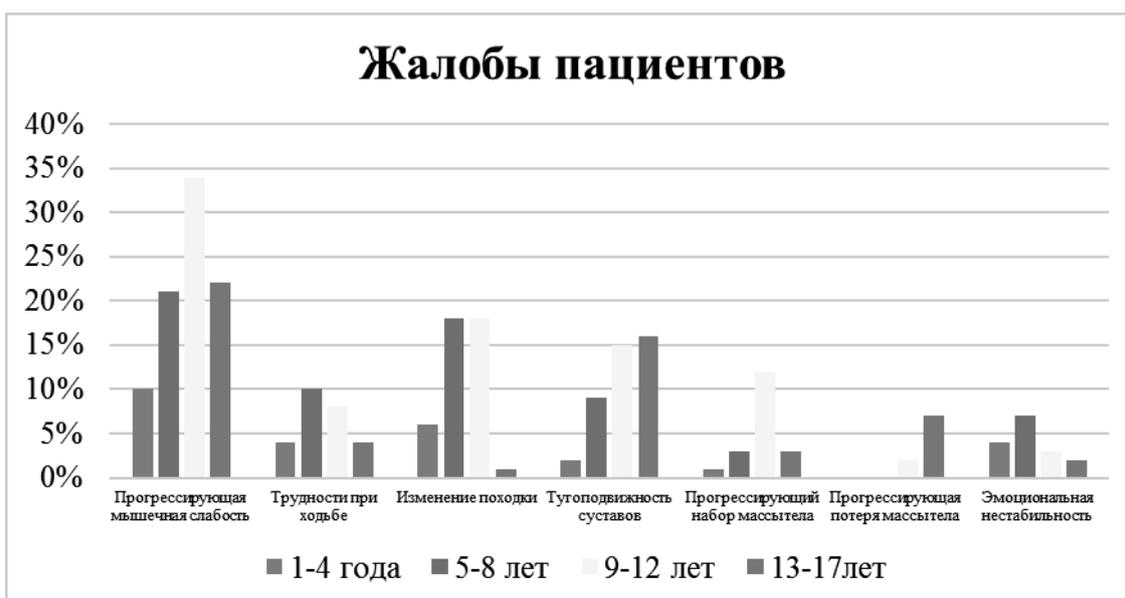


Рисунок 1 – Жалобы пациентов

Одной из рекомендованных шкал для оценки степени ограничения активности у больных мышечной дистрофией Дюшенна-Беккера является адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит [5]. В нашем исследовании был проведен анализ ограничения активности 49 мальчикам, так как эта шкала рекомендована для применения детям с 5-летнего возраста. Она состоит из 20 пунктов, каждый из которых оценивается согласно степени выполнения двигательных тестов на 2, 1 или 0 баллов. Чем выше сумма баллов, тем более стабильное состояние пациентов.

При оценке физического развития наших пациентов было выявлено низкое физическое развитие у 66,6%, что связано с малоподвижным образом жизни, обусловленным прогрессирующей мышечной слабостью и потерей ходьбы в дальнейшем, а также постоянным приемом глюкокортикостероидов (ГКС). Примечательно, что у 20,8% детей физическое развитие было высоким (преимущественно у младшей возрастной группы). Следует отметить, что в связи с наличием нейромышечного сколиоза имеются сложности в измерении роста и веса, что затрудняет оценку физического развития.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (рис. 2) у большинства детей включали: тетрапарез, патологическую установку стоп, деформации позвоночника, контрактуры суставов, псевдогипертрофию икроножных мышц.

К деформации позвоночника приводит атрофия скелетной мускулатуры, прогрессирующая с возрастом: в 0,8–4 года у 81% детей имелась сколиотическая осанка, которая к 9–12 годам развивается в нейромышечный сколиоз 1–2 ст. и 3–4 ст. к 13–17 годам. У всех пациентов 13–17 лет имелась деформация позвоночника.

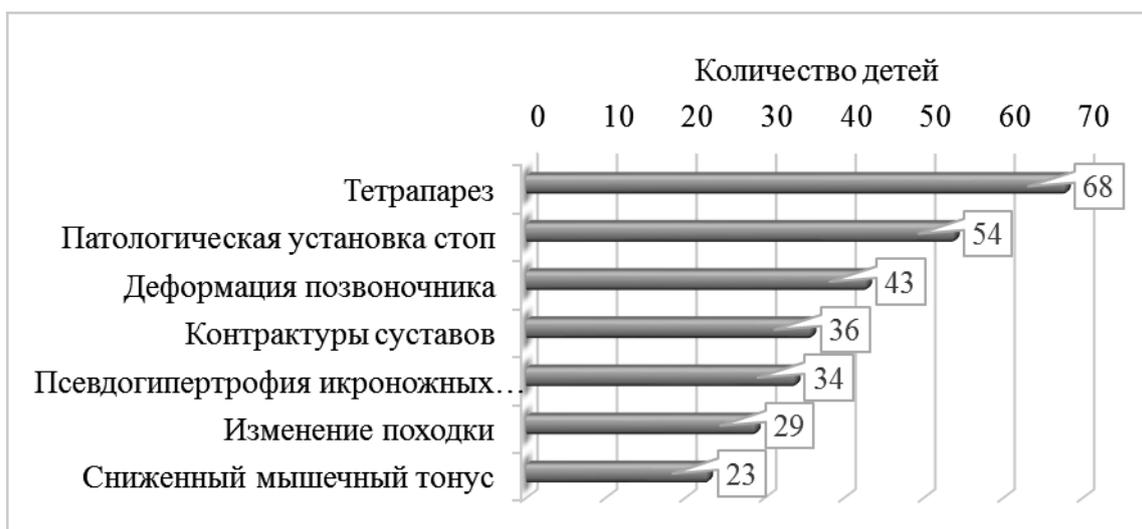


Рисунок 2 – Изменения опорно-двигательного аппарата и двигательные нарушения

Представленные изменения в совокупности с прогрессирующей мышечной слабостью значительно затрудняют физическую активность пациентов, в связи с этим был определен объем движений, который дети перестали выполнять вследствие прогрессирования заболевания. (рис. 3)



Рисунок 3 – Физическая активность пациентов

Как правило, до 8-летнего возраста сохраняется полный объем физической активности, с 9–12 лет дети начинают утрачивать способность к самостоятельной ходьбе и снижается их возможность выполнения представленного объема физической активности.

Ранним проявлением заболевания является изменение нормальной походки на типичную миопатическую в 5–8 лет (у 86 % детей). Потеря отмечалась после 8 лет,

а к 15 годам 83 % детей утратило способность к самостоятельному передвижению. В 16–17 лет все дети самостоятельно не передвигались.

У детей всех возрастных групп наблюдались контрактуры суставов, прогрессирующие по мере роста и потери ходьбы: так, к возрасту 9–12 лет уже имелись множественные контрактуры (захватывающие голеностопные, коленные, локтевые и лучезапястные суставы). Максимальное развитие контрактур наблюдалось в возрасте 13–17 лет.

Обращал на себя внимание характерный неврологический статус. Отмечалось снижение сухожильных рефлексов с верхних конечностей у 38 пациентов, у 5 наблюдалось полное отсутствие рефлексов. Рефлексы нижних конечностей не вызывались у 16 пациентов, а у 30 были снижены. Мышечная сила: в кистях, сгибателях и разгибателях предплечья, дельтовидных мышцах была значительно снижена у всех пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна-Беккера (ПМДДБ). Мышечная сила нижних конечностей также была значительно снижена у всех пациентов.

Среди иных нарушений наблюдались: дефицит костной массы, синдром Иценко-Кушинга, вызванный постоянным приемом ГКС, отмечающийся у детей с 5–8 лет. Во всех возрастных группах наблюдается дефицит витамина Д, в связи с чем все пациенты находятся в группе риска по развитию нарушений костной минерализации.

ПМД Дюшенна-Беккера затрагивает не только скелетные мышцы, но и дыхательные, и сердечную, вследствие чего развивается кардиомиопатия, прогрессирующая с возрастом: в возрастной группе 8 месяцев – 4 года кардиомиопатия наблюдалась у 6 % детей, в 13–17 лет у 47 %. Заболевание значительно снижает продолжительность жизни и является частой причиной летального исхода наряду с респираторными осложнениями [6].

Поддерживающая медикаментозная терапия включает в себя назначение бета-адреноблокаторов, начиная с 9–12 лет, в связи с наличием кардиомиопатии пациенты получают иАПФ – эналаприл, начиная с 5–8 лет [6]. 50 % пациентов принимают ГКС. Дети с ПМД Дюшенна-Беккера находятся в группе риска по развитию дефицита витамина Д. 29 % мальчиков, имеющих подтвержденный лабораторно дефицит витамина Д, получают холекальциферол в терапевтической дозе (3000–5000 МЕ), а 71 % пациентов, находящийся в группе риска, принимают холекальциферол в профилактических дозах (500–2000 МЕ). [7]

Со всеми пациентами проводилась ежедневная работа с реабилитологами, дефектологами, физиотерапевтами, психологами, т.е. терапия направлена на улучшение качества жизни и профилактику осложнений.

Заключение

1. Установлены наиболее распространенные типы мутации в гене DMD – делеция (62 %) и дупликация (17 %).

2. Установлено, что ранним проявлением заболевания являлось изменение походки (у 86 % детей старше 5 лет), а большинство детей (83 %) утратило способность к самостоятельному передвижению к 15 годам.

3. Установлены доклинические проявления заболевания: «беспричинная» гиперферментемия (повышение показателей КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови), семейный анамнез.

Литература

1. Информационно-справочный ресурс Центр молекулярной медицины минздрава России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neuronov-i-miopatii/geneticheskoe-obsledovanie-pri-myshechnoy-distrofii-dyushenna-i-bekkera/> – Дата доступа: 13.10.2023.
2. Информационно-справочный ресурс Центр молекулярной медицины минздрава России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neuronov-i-miopatii/geneticheskoe-obsledovanie-pri-myshechnoy-distrofii-dyushenna-i-bekkera/> – Дата доступа: 13.10.2023.
3. Диагностика и лечение мышечной дистрофии Дюшенна, часть 1: диагностика, фармакологическое и психосоциальное лечение. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(09\)70271-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(09)70271-6/fulltext). – Дата доступа: 13.10.2023.
4. Соколовская, М.А. Клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна / М.А. Соколовская, Е.С. Макарецва, Е.Н. Гаврилова //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2022. – №3(90). – С. 182–188. – DOI: 10.24412/2686-7338-2022-3-182-188.
5. Носко, А.С. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования / А.С. Носко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, В.П. Зыков // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 3. – С.13–19. – DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-13-19.
6. Наблюдение за Состоянием Сердечно-Сосудистой Системы Пациентов, Страдающих Мышечной Дистрофией Дюшенна или Беккера [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mymiofond.ru/vracham/#gallery-5>. – Дата доступа: 13.10.2023.
7. Гремякова, Т.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна / Т.А. Гремякова [и др.] // НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ им. Л.О. БАДАЛЯНА. – 2020. – №1. – С. 36 – 48.

CLINICAL AND GENETIC PARALLELS IN PROGRESSIVE DUCHENNE-BECKER MYODYSTROPHY IN CHILDREN

**Tchitchko A.M.¹, Krylova-Alefirenko A.V.¹, Kondrukevich A.G.¹, Konstantchuk E.V.¹,
Menshikova E.A.², Bomberova L.A.², Bezler J.A.²**

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *State institution the belarusian clinical center of palliative care for children,
Minsk, Republic of Belarus*

The study described the most common types of mutations in the DMD gene – deletion (62 %) and duplication (17 %), the mechanisms of their occurrence and the relationship with clinical forms of dystrophy. The dependence of the severity of clinical manifestations on the type of mutation was evaluated. Early preclinical signs of the disease have been identified, on the basis of which it is possible to assume progressive muscular dystrophy (PMD) in the neonatal period: hyperfermentemia, family history. It was found that the early manifestation of the disease was a change in gait (in 86 % of children over 5 years old), and 83 % of patients lost the ability to move independently by the age of 15.

Keywords: progressive Duchenne-Becker muscular dystrophy, mutations in the DMD gene, dystrophin, children, muscle weakness.

Поступила 15.10.2023