Научная статья

УДК 616-007-053.1 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Мышечная дистрофия Дюшенна: от раннего выявления мутаций к патогенетически обоснованному лечению

Хамзина А.М., Маженова Э.М., Сисемалиева А.Б., Беисов А.А., Джумашева К.А., Мурзагалиева Н.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань,e-mail: hamzinaazalia558@gmail.com, elvinamazhenova@gmail.com, asisemalieva@gmail.com, arsenbeisov0723@mail.ru, dzhumasheva19karina@mail.ru, dar55murs@gmail.com.

Аннотация. Мышечная дистрофия Дюшенна — это наследственное Х-сцепленное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, приводящее к повреждению мышечных волокон и постепенной потере двигательных функций. В статье рассмотрены этиология и патогенез заболевания, заключающиеся в мутациях гена DMD, что приводит к полному прекращению синтеза различных изоформ белка дистрофина. Отмечается важность комплексного подхода к диагностике, включающего сбор семейного анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования. Подчёркнута необходимость ранней диагностики и начала специализированных мероприятий – основа успеха в эффективности патогенетического лечения.

Ключевые слова: ген DMD, доклиническая стадия, генетическое тестирование

Duchenne Muscular Dystrophy: From Early Mutation Discovery to Pathogenetically Grounded Therapies

Khamzina A.M., Mazhenova E.M., Sisemalieva A.B., Beisov A.A., Dzhumasheva K.A., Murzagalieva N.R.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: hamzinaazalia558@gmail.com, elvinamazhenova@gmail.com, asisemalieva@gmail.com, arsenbeisov0723@mail.ru, dzhumasheva19karina@mail.ru, dar55murs@gmail.com.

Abstract. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an inherited X-linked progressive neuromuscular disorder that leads to muscle fiber damage and gradual loss of motor function. This article examines the etiology and pathogenesis of the disease, which involve mutations in the DMD gene, resulting in a complete cessation of the synthesis of various isoforms of the dystrophin protein. The importance of a comprehensive diagnostic approach is noted, including the collection of family history, physical examination, laboratory, instrumental, and molecular genetic studies. The necessity of early diagnosis and the initiation of specialized interventions is emphasized as the foundation for successful pathogenetic treatment.

Keywords: DMD gene, preclinical stage, genetic testing

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — прогрессирующее наследственное заболевание, вызванное дефицитом или отсутствием белка дистрофина. Клиническая картина обычно манифестирует в возрасте 2–5 лет и проявляется мышечной слабостью в проксимальных отделах конечностей на фоне псевдогипертрофии икроножных мышц, что сопровождается прогрессирующей динамикой к ограничению двигательных функций, как следствие приводя к полной утрате трудоспособности и смерти пациента от кардиореспираторных осложнений.

К причинам развития МДД относят мутации в гене DMD. Ген DMD расположен на коротком плече Х-хромосомы в локусе Xp21.2-p21.1, наследуется по рецессивному типу. В связи с этим болеют в основном мужчины, а женщины являются носительницами. У женщины может болеть миодистрофия Дюшенна, в случае если она гомозиготна по мутантному гену DMD. Ген дистрофина является самым протяженным белок-кодирующим геном в геноме человека, он содержит 79 экзонов и размером около 2200 т.н.п., что представляет собой около 0,1 % всего генома.

Наиболее часто мутации являются наследственными — протяженные делеции (55–65 %), дупликации одного или нескольких экзонов (6–11 %) и точечные мутации (до 20–30 %); в трети случаев — мутации спонтанные (de novo).

Мутации в гене DMD приводят к нарушению рамки считывания мРНК, что вызывает полное прекращение синтеза различных изоформ белка дистрофина – основного структурного белка мышечных клеток, входящего в состав дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Данный комплекс формирует структурную основу плазматической мембраны, поскольку обеспечивает возвращение мышцы в исходное состояние после сокращения. Дефицит белка дистрофина приводит к дестабилизации мембран, следствием чего являются повреждение и деградация миоцитов.

В зависимости от прогрессирования симптоматики, выделяют 5 стадий МДД:

1 стадия — бессимптомная (доклиническая)

Необъяснимое повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), её МВ-изоформы (специфического маркёра некроза миокарда) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе и установлен после проведения молекулярно-генетического исследования.

2 стадия — ранняя амбулаторная

Сохраняется способность к самостоятельному передвижению. Характеризуется затруднением поднятия головы, нарастающей мышечной слабостью, быстрой утомляемостью. Также возможны затруднения при ходьбе, беге или подъёме по лестнице, спотыкания и частые падения. Характерны положительная проба Говерса, псевдогипертрофия в икроножных, реже в ягодичных и дельтовидных мышцах, ходьба с широко расставленными ногами, на носочках и вразвалочку («утиная походка»).

3 стадия — поздняя амбулаторная

Способность к самостоятельному передвижению ограничена: значительно затруднена ходьба на дальние расстояния, возникают сложности при подъёме по лестнице и вставании с пола. Формируется ретракция ахилловых сухожилий. Из-за слабости мышц брюшного пресса и разгибателей бедра происходит наклон таза вперёд с развитием компенсационного гиперлордоза в грудопоясничном отделе позвоночника.

4 стадия — ранняя неамбулаторная

Способность самостоятельно передвигаться сокращается до 10 м, также отмечается выраженная неустойчивость в вертикальном положении. Появляется необходимость использования вспомогательных средств передвижения. Происходит нарастание слабости мышц плечевого пояса: при осмотре отмечают «крыловидные лопатки». При недостаточной двигательной активности быстро развиваются контрактуры голеностопных, коленных, тазобедренных и локтевых суставов, а также мелких суставов кисти. Прогрессируют кардиореспираторные нарушения.

5 стадия — поздняя неамбулаторная

Характерны невозможность удерживать положение тела, мышечная слабость и последующей атрофией. Причиной летального исхода могут стать прогрессирующие кардиореспираторные осложнения.

Диагноз МДД устанавливается на основании совокупности анамнестических, клинических данных, а также результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).

Ранние симптомы заболевания: утомляемость, мышечная слабость, гипотония в конечностях, псевдогипертрофия мышц икр и бедер, частые падения или неуклюжесть, трудности при наклоне, беге, подъеме по ступенькам, применение дополнительных приемов при вставании с

пола (ребёнок опирается на руки, чтобы подняться с лежачего или сидячего положения), ходьба на носочках, задержка развития речи.

В биохимическом анализе крови выявляют повышение активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, КФК. Повышение уровня КФК в 10-100 раз является ранним доклиническим признаком данного заболевания.

УЗИ мышц характеризуется появлением признаков липоматозного и фиброзного перерождения мышц.

Наиболее часто по результатам ЭКГ выявляют нарушение проводимости и аритмии, а на ЭхоКГ — признаки систолической дисфункции, дилатации левого желудочка, гипертрофии миокарда, митральной регургитации.

Для выявления дегенеративно-дистрофических изменений мышечной ткани используют МРТ и МР-спектроскопию мышц голени и бедер.

Ранняя диагностика и назначение терапии позволяет улучшить прогноз и замедлить прогрессирование заболевания. Наиболее часто используют секвенирование Сэнгера и анализ микросателлитных маркёров дезоксирибонуклеиновой кислоты (STR-анализ).

Диагноз устанавливается на основании результатов молекулярно-генетического обследования, в случае выявления патогенных вариантов в гене DMD.

1. Первым этап развития молекулярно-генетической диагностики МДД являлось внедрение поиска наиболее распространенных делеций в гене DMD с помощью стандартной Саузерн-блот-гибридизации. В настоящеее время делеции остаются самыми частыми мутациями в гене DMD, составляя 55–65 % всех выявленных патогенных вариантов.

2. Вторым этапом развития молекулярно-генетической диагностики МДД было появление возможности поиска протяженных дупликаций в гене DMD с помощью метода мультиплексной лигазозависимой реакции с последующей амплификацией проб (multiplex ligationdependent probe amplification, MLPA). На долю таких мутаций приходится 6–11 % всех случаев заболевания.

3. Третий этап развития молекулярно-генетической диагностики МДД заключается в поиске точечных мутаций во всех экзонах и прилегающих интронных областях гена DMD с помощью внедрения методов массового параллельного секвенирования пациентам при отрицательном результате MLPA.

Поскольку в основе патогенеза заболевания выступают гибель миоцитов, высвобождение протеолитических ферментов, воспалительный процесс, реактивная регенерация тканей (постнатальный рабдомиогистогенез), замещение мышечных волокон соединительной и

жировой тканью (ложная гипертрофия), а также потеря функциональных способностей, значительное внимание в патогенетической терапии будет уделено воздействию на указанные звенья патогенеза.

В России зарегистрирован лекарственный препарат для проведения патогенетического лечения — аталурен. Лечение этим препаратом показано пациентам с МДД старше 2 лет, находящимся в амбулаторной стадии заболевания, у которых молекулярно-генетическим методом обследования выявлена нонсенс-мутация (замена кодона, кодирующего аминокислоту, на стоп-кодон).

Необходимо отметить, что дифференциальная диагностика представляет собой обязательный этап перед постановкой окончательного нозологического диагноза. Для этого тщательно анализируются время начала болезни, начальные клинические проявления, динамика симптомов, клинико-генеалогический анамнез, результаты лабораторных обследований (уровень КФК, АЛТ, АСТ в сыворотке крови), инструментальных исследований (электромиография, МРТ головного мозга и мышц), молекулярно-генетических анализов (ПЦР, MLPA, секвенирование нового поколения, прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру и др.) и, в отдельных случаях, данные биопсии мышц.

Список источников

1. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов / И. В. Анисимова, С. Б. Артемьева, Е. Д. Белоусова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2023. — Т. 20, № 5. — С. 427–453. — DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615.
2. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна / А. Л. Куренков, Л. М. Кузенкова, Л. А. Пак [и др.] // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. — 2021. — Т. 2, № 3. — С. 159–166. — DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166.
3. Изменение спектра выявленных мутаций в гене DMD в зависимости от методических возможностей лаборатории / Е. В. Зинина, М. В. Булах, О. П. Рыжкова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2023. — Т. 13, № 1. — С. 33–43. — DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43.
4. Клинический случай миодистрофии Дюшенна / Е. А. Ткачук, Д. М. Барыкова, И. Ж. Семинский [и др.] // Байкальский медицинский журнал. — 2023. — Т. 2, № 2. — С. 45–52. — DOI: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52.

5. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера. Трудности диагностики / С. А. Царькова, Р. А. Ушакова, Н. Е. Громада [и др.] // Доктор.Ру. — 2020. — Т. 19, № 10. — С. 61–65.
6. Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна / Т. А. Гремякова, С. Б. Артемьева, Е. Н. Байбарина [и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2023. — Т. 13, № 2. — С. 10–19. — DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19.
7. Гайнетдинова, Д. Д. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна / Д. Д. Гайнетдинова, А. А. Новоселова // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, № 4. — С. 530–537. — DOI: 10.17816/KMJ2020-530.
8. Мышечная дистрофия, связанная с геном DMD, у женщин / Е. О. Воронцова, Е. В. Зинина, О. А. Щагина // Нервно-мышечные болезни. — 2024. — Т. 14, № 3. — С. 81–89. — DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89.
9. Абдрахманова, Ж. Клинико-диагностические аспекты верификации мышечной дистрофии Дюшенна / Ж. Абдрахманова // Клиническая медицина Казахстана. — 2012. — № 4. — С. 97–100. — DOI: 10.17816/KMJ2020-530

References

1. Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches to Patient Management and Treatment / I. V. Anisimova, S. B. Artemyeva, E. D. Belousova [et al.] // Pediatric Pharmacology. — 2023. — Vol. 20, No. 5. — P. 427–453. — DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615.
2. Differential Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy / A. L. Kurenkov, L. M. Kuzenkova, L. A. Pak [et al.] // L. O. Badalyan Neurological Journal. — 2021. — Vol. 2, No. 3. — P. 159–166. — DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166.
3. Changes in the Spectrum of Identified Mutations in the DMD Gene Depending on the Laboratory's Methodological Capabilities / E. V. Zinina, M. V. Bulakh, O. P. Ryzhkova [et al.] // Neuromuscular Diseases. — 2023. — Vol. 13, No. 1. — P. 33–43. — DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43.
4. Clinical Case of Duchenne Muscular Dystrophy / E. A. Tkachuk, D. M. Barykova, I. Zh. Seminsky [et al.] // Baikal Medical Journal. — 2023. — Vol. 2, No. 2. — P. 45–52. — DOI: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52.
5. Progressive Duchenne–Becker Muscular Dystrophy. Diagnostic Difficulties / S. A. Tsarkova, R. A. Ushakova, N. E. Gromada [et al.] // Doctor.Ru. — 2020. — Vol. 19, No. 10. — P. 61–65.

6. Consensus on the Concept of Modern Effective Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy / T. A. Gremyakova, S. B. Artemyeva, E. N. Baybarina [et al.] // Neuromuscular Diseases. — 2023. — Vol. 13, No. 2. — P. 10–19. — DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19.
7. Modern Diagnostic and Treatment Options for Duchenne Muscular Dystrophy / D. D. Gainetdinova, A. A. Novoselova // Kazan Medical Journal. — 2020. — Vol. 101, No. 4. — P. 530–537. — DOI: 10.17816/KMJ2020-530.
8. DMD Gene-Related Muscular Dystrophy in Women / E. O. Vorontsova, E. V. Zinina, O. A. Shchagina // Neuromuscular Diseases. — 2024. — Vol. 14, No. 3. — P. 81–89. — DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89.
9. Clinical and Diagnostic Aspects of Verifying Duchenne Muscular Dystrophy / Zh. Abdrakhmanova // Clinical Medicine of Kazakhstan. — 2012. — No. 4. — P. 97–100. — DOI: 10.17816/KMJ2020-530.