

Назарова Г.Т.

Кафедра неврологии

Андижанский государственный медицинский институт

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ
ДИСТРОФИИ**

Резюме: Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) — гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией скелетных мышц.

Для всех ПМД типичны мышечная слабость различной степени выраженности и мышечные атрофии. Тип распределения мышечной слабости при ПМД — один из основных диагностических критериев. Для каждой из форм ПМД характерно избирательное поражение определённых мышц при сохранности других, рядом расположенных.

Ключевые слова: мышечная дистрофия, биохимическая особенность, клиничко-нейрофизиологическая особенность.

Nazarova G.T.

Department of Neurology

Andijan State Medical Institute

**CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL
FEATURES PROGRESSIVE MUSCLE DYSTROPHIES**

Resume: Progressive muscular dystrophy (PMD) is a heterogeneous group of inherited diseases characterized by progressive muscle weakness and skeletal muscle atrophy.

All PMDs are characterized by varying degrees of muscle weakness and muscle atrophy. The type of distribution of muscle weakness in PMD is one of the main diagnostic criteria. Each of the forms of PMD is characterized by selective damage to certain muscles, while others, located nearby, are preserved.

Key words: muscular dystrophy, biochemical feature, clinical and neurophysiological feature.

Актуальность. Наследственные прогрессирующие мышечные дистрофии (НПМД) относятся к сравнительно редким заболеваниям, но в структуре всех наследственных нервно - мышечных заболеваний (ННМЗ) они встречается чаще других нозологических форм[2,5].

НПМД - трудный объект для исследований в неврологии и генетике, что связано с генетической гетерогенностью, клиническим полиморфизмом, наличием значительных долей субклинических случаев и фенокопий.

Как известно, эти заболевания встречается повсеместно, но показатели их распространенности в популяциях разных стран мира и регионов Российской Федерации переменчивы[3,8].

Данные о распространенности, клиническом спектре и особенностях проявлений НПМД, а также характере патологических мутаций в генах, ответственных за их возникновение, позволяют установить количественные и качественные характеристики отягощенности по ним в конкретных популяциях, определить связи между генетическими причинами и клиническими проявлениями и на основе этого оценить необходимую профилактическую направленность и объем медико-генетической помощи населению[1,6].

Поэтому является актуальным дальнейшее накопление и анализ данных о популяционных характеристиках НПМД с изучением наблюдаемого при них сложного комплекса причинно-следственных связей во взаимодействии «генотип-фенотип».

Для создания эффективной системы мониторинга НПМД и разработки методов их диагностики и профилактики, оптимальных для конкретного региона РФ, по-прежнему, актуально выявление территориальных и этнических особенностей распространения такой патологии[4,7].

Цель исследования. Изучить уровень и характер цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови больных прогрессирующими мышечными дистрофиями, установить роль систем ДНК-репарации и изменений иммунологических показателей в механизме нарушения генетического гомеостаза у больных с этой патологией.

Материалы и методы исследования. Материал и методы Проанализированы результаты проспективного и ретроспективного наблюдения за 310 пациентов мужского пола с псевдогипертрофическими формами прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера.

Результаты исследования. При анализе родословных пациентов с ПМДД/Б (284 семьи) было выявлено, что в 214 (75,3%) преобладают семейные случаи заболевания, в 70 (24,7%) семьях имеются мутации de novo. Из анамнеза жизни установлено, что в 11% имел место родственный брак.

Большинство детей были рождены от 2-й и 3-й беременности ($2,2 \pm 0,19$) или 2-3-х родов ($2,15 \pm 0,17$). При анализе акушерского анамнеза было установлено, что в 32,4% случаев беременность протекала на фоне анемии, в 10,8% – токсикоза. 10,8% матерей во время беременности перенесли ОРВИ. Обострение хронических заболеваний во время беременности регистрировалось у 2,7% матерей больных детей.

Возраст матери при рождении ребенка с ПМД в среднем составил $26,0 \pm 0,85$ года. Роды в 89,2% случаев протекали нормально, в 5,4% – стремительно, у 2,7% наблюдались длительный безводный период и оперативные роды. Масса тела при рождении детей в среднем составляла $3130 \pm 107,3$ г.

В асфиксии были рождены 21,6% детей. Обвитие пуповины имело место у 5,4% детей. Анализ развития у детей психомоторных навыков

показал, что 48,6% из них поздно начинали удерживать голову, 51,3% начинали сидеть после 9 месяцев и позже.

Психомоторное развитие у 35,1% обследованных не соответствовало возрастной норме ещё до дебюта проявлений миодистрофии Дюшенна. В ходе обследования все 310 пациентов были разделены на две нозологические группы: 1-ю группу составили 288 (93%) пациентов с ПМД Дюшенна, во 2-ю группу включены 22 (7%) больных с ПМД Беккера.

Нами также были обследованы дети группы риска. Так, в 1-й группе у 11 (3,8%) детей без видимых клинических проявлений отмечалось повышение уровня КФК в крови, а в семье был больной ребенок с ПМДД. Во 2-й группе выявлен 1 (5%) ребенок группы риска. В 1-ю группу вошли 288 мальчиков с ПМДД Дюшенна в возрасте от 10 месяцев до 19 лет. 2-ю группу составили 22 мальчика с ПМДБ в возрасте от 1-го года до 19 лет.

У пациентов 2-й подгруппы отмечалась двигательная неловкость, неустойчивость при ходьбе, частые спотыкания. Грубых изменений походки не выявлено.

По шкале MRS у всех обследованных имелась легкая слабость в проксимальных отделах конечностей, которая оценивалась до 4 баллов, мышечный тонус снижен, выявлялись визуально-пальпаторные изменения в виде легкой гипотрофии мышц тазового пояса, проксимальных отделов нижних конечностей.

Вместе с тем у всех больных наблюдалась псевдогипертрофия икроножных мышц. 47 мальчиков при подъеме из горизонтального положения или из положения сидя (приемы Говерса) использовали вспомогательные приемы: «взбирание лесенкой», «взбирание по самому себе».

У всех пациентов выявлялись симптом «крыловидных лопаток» и симптом «свободных надплечий». У 43 больных в рефлекторной сфере отмечалось снижение коленных рефлексов, у 38 – снижение рефлексов с

двуглавой и трехглавой мышц рук. Объем движений в суставах, преимущественно в голеностопных, был незначительно ограничен, тенденция к ретракции ахилловых сухожилий обнаружена у 37 детей.

При осмотре у 56 пациентов выявлены вторичные деформации скелета: сколиоз грудного и поясничного отделов. В 3-й подгруппе у всех мальчиков в возрасте 6-7 лет выявлены нарушения походки по типу «утиной». 84 больных использовали вспомогательные приемы (приемы Говерса). По шкале MRS сила мышц в проксимальных отделах верхних и нижних конечностях была снижена до 3 баллов, мышечная слабость распространялась также на мышцы спины и плечевой пояс. Мышечный тонус был диффузно снижен до 1 балла. Псевдогипертрофия конечностей отмечалась у всех больных.

Эти изменения, которые проявлялись высокой плотностью и увеличенными размерами мышц даже в состоянии покоя, были особенно выражены в икроножных, дельтовидных и ягодичных мышцах. Гипотрофия наблюдалась в мышцах тазового пояса с максимальной выраженностью в проксимальных отделах нижних конечностей, а также распространялась на мышцы спины, плечевого пояса, проксимальные отделы верхних конечностей.

Несмотря на генетическую гетерогенность различных форм прогрессирующих мышечных дистрофий, была обнаружена достаточно однородная фенотипическая картина изменений цитогенетического аппарата, репарации ДНК и иммунной системы, свидетельствующая о нестабильности генома при данной патологии.

В то же время, величины показателей, характеризующих эти системы у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями несколько отличались друг от друга. Результаты корреляционного анализа показали, что все исследованные формы заболевания отличаются друг от друга по характеристике Связей между показателями репаративного синтеза ДНК,

иммунного статуса организма и числом лимфоцитов с цитогенетическими нарушениями.

Установлено, что мышечная дистрофия Дюшенна характеризуется положительной корреляцией между количеством Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и количеством полиплоидных клеток. Отрицательная корреляция отмечена для количества IgM и активности репаративного синтеза ДНК, индуцированного УФ-облучением, а также уровня IgG и количества aberrаций хромосомного типа. Мышечная дистрофия формы Эрба-Рота характеризуется наличием положительной корреляции между количеством IgA и числом клеток с aberrациями хроматидного типа, а также между уровнем IgG и количеством полиплоидных клеток.

Наиболее сложной структурой связей анализируемых показателей отличается мышечная дистрофия формы Ландузи-Дежерина: количество лимфоцитов, В-клеток, Т-супрессоров, IgM, IgG положительно коррелирует с общим уровнем хромосомных aberrаций и содержанием Т-хелперов. Активность репаративного синтеза ДНК, индуцированного УФ-облучением, у больных этой группы отрицательно коррелирует с числом aberrаций хроматидного типа, а количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов и IgM - с числом полиплоидных клеток. Анализ связей исследованных показателей у здоровых доноров выявил положительную корреляцию между количеством IgG и числом гиперплоидных клеток и отрицательную корреляционную зависимость между содержанием В-лимфоцитов, общим числом клеток с хромосомными aberrациями и количеством полиплоидных клеток.

Кроме отмеченных корреляций между показателями, характеризующими различные системы у обследованных пациентов, достаточно сложная и отличная друг от друга структура связей обнаружена у больных с различными формами прогрессирующих

мышечных дистрофий между изученными показателями иммунного статуса.

Обнаруженные различия позволяют предположить, что дефект ДНК-репарации в клетках больных первичными миодистрофиями вызывает цепь патогенетических изменений, которые выражаются не только в изменении величины показателей, характеризующих определенные системы организма, но и приводят к изменению структуры связей между ними, что может свидетельствовать в пользу предположения о том, что для нормального функционирования клетки и организма, а также поддержания генетического гомеостаза, необходима согласованная работа репаративной и иммунной систем, и возможно, нарушения в одной из них, вызывают изменения в другой.

Вывод. У пациентов с ПМДД клиническое течение быстро прогрессирует, обездвиженность наступает уже в возрасте 10-12 лет, а первые признаки заболевания проявляются до 3-х лет.

Мышечная дистрофия Беккера характеризуется с более медленным течением и более поздним началом, но со сходными клиническими признаками.

Начинается в возрасте 10-15 лет. 2. У детей с ПМДД суммарный балл мышечной силы был достоверно ниже и составил в среднем $3,4 \pm 0,2$ балла, а при ПМДБ $4,5 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$).

С помощью игольчатой ЭМГ у больных с ПМДД/Б выявлены характерные изменения ПДЕ и выраженность спонтанной активности, отражающие характер и степень остроты процесса, позволяющие оценить качество жизни и прогнозировать течение заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Барышникова, Н.В. Клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы во Владимирской области: дисс.канд. мед. наук / Н.В. Барышникова. - Москва, 2002. - 133 с.

2.Горбунова, В. Н. Генетика человека с основами медицинской генетики / В.Н. Горбунова. - М.: «Академия», 2012. - 240 с.

3.Козулина, Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Козулина. - Иркутск, 2006. - 24 с.

4.Хидиятова, И.М. Эпидемиология и молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний нервной системы в республике Башкортостан: дис. ... д-ра мед. наук / И.М. Хидиятова. - Уфа, 2008. - 340 с.

5.Шишкин, С.С. Клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность и проблемы патогенеза первичных миопатий / С.С. Шишкин, Н.И. Шаховская, И.Н. Крахмалева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - №2. - С. 54-60.

7.Kaplan, J. C. The 2013 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome) / J.C. Kaplan, D. Hamroun // Neuromuscul Disord. - 2012. - Vol. 22, № 12. - P. 1108-35.

8.Tidball, J.G. Expression of a calpastatin transgene slows muscle wasting and obviates changes in myosin isoform expression during murine muscle disuse / J.G. Tidball, M. J. Spencer // J Physiol. - 2002. - Vol. 545, Pt 3. - P. 819-28.