

В.О. Свистільник

Діагностика та сучасні підходи до терапії прогресуючих м'язових дистрофій у дітей (лекція)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):138-141; doi 10.15574/SP.2019.97.138

М'язова дистрофія (МД) Дюшенна — X-зчеплене рецесивне захворювання, яке віднесене до нервово-м'язових хвороб з прогресуючим перебігом, що завершується летально.

Метою даної публікації є вивчення та обговорення європейських і світових стандартів діагностики і лікування хворих з МД Дюшенна і хворобою Помпе (ХП) для своєчасного надання допомоги таким дітям.

Клінічне обстеження дитини, поряд з генетичним тестуванням, — «золотий стандарт» діагностики МД. МД Дюшенна підтверджується на основі проведеного медико-генетичного обстеження, як результат делеції, дуплікації або точкових мутацій гена дистрофіну. Найсучаснішим методом генетичного обстеження при МД є MLPA-тест.

Результати генетичного обстеження хворих з МД Дюшенна дозволяють обирати лікування відповідно до виявленої мутації та персоналізувати терапію. Призначення і проведення хворобомодифікуючої терапії таким дітям здатне уповільнити прогресування і стабілізувати перебіг захворювання. Своєчасне проведення генетичного тестування у пацієнтів з підозрою на МД Дюшенна є запорукою ранньої діагностики даної патології.

Проведення пренатальної діагностики МД Дюшенна дозволить знизити частоту народження хворих. Нові діагностичні і терапевтичні підходи при МД Дюшенна зможуть уповільнити темпи прогресування захворювання та втрату рухових функцій, що особливо важливо у дитячому і молодому віці.

За відсутності генетичного підтвердження у пацієнта з прогресуючою МД необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими хворобами, зокрема з ХП.

При своєчасному встановленні клінічного діагнозу ХП та його молекулярному підтвердженні розвитку ускладнень можна запобігти шляхом призначення замісної ферментотерапії.

Ключові слова: прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна, хвороба Помпе, хворобомодифікуюча терапія.

Diagnostics and contemporary approaches of therapy for the progressive muscular dystrophy in children

V. Svystilnyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a lethal X-linked recessive neuromuscular disease caused by mutations the dystrophin gene. It affects to the dystrophin absence or insufficient functional dystrophin.

The aim of our publication is to discuss European and World's experience of early identification and treatment DMD and Pompe disease, care consideration and possible intervention.

Patient's clinical examination and genetic testing are the gold standard for diagnostics DMD. Genetic testing involves multiplex ligation — dependent probe amplification (MLPA) for detecting deletions or duplications of gene dystrophin and detecting small point mutations and nonsense mutation.

Contemporary genetic testing helps to find treatment according to some therapy is suitable only for certain types of mutations. The genetic testing is therefore a crucial tool in the accurate diagnosis of DMD and helps avoid missing the opportunity for personalized treatment. Prescription of the disease-modifying drugs have created a turning point in DMD management and it appeared to slow disease progression and prolong ambulation compared to the known natural history.

Genetic testing is important to confirm DMD as early as possible and to justify multidisciplinary care and treatment for the patients in time. Prenatal diagnostics of DMD and genetic counseling of such family members will allow reduce the frequency of newborns with DMD in the future.

New genetic techniques and the recent disease-modifying drugs will be able to substantially decrease or delay functional decline in patients with DMD, in particular in children's and young age.

The differential diagnosis with Pompe disease must be conducted in the case of negative genetic findings in the patients with progressive muscular dystrophy. If the diagnosis Pompe disease and its molecular and genetic confirmation are noticed in time, the development hard complications will be prevented.

A specific therapy is available, most effective in the earlier stage of the Pompe disease.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, Pompe disease, disease-modifying therapy.

Диагностика и современные подходы в терапии прогрессирующих мышечных дистрофий у детей

В.А. Свистильник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Мышечная дистрофия (МД) Дюшенна — X-сцепленное рецесивное заболевание, которое относится к группе нервно-мышечной патологии с прогрессирующим течением и завершается летально.

Целью данной публикации является изучение и обсуждение европейских и мировых стандартов диагностики и терапии МД Дюшенна и болезни Помпе (БП) для своевременного оказания помощи таким детям.

Клиническое обследование ребенка, наряду с генетическим тестированием, — «золотой стандарт» диагностики МД. Подтверждается МД Дюшенна на основе проведенного медико-генетического обследования, как результат делеции, дупликации или точечных мутаций гена дистрофина. Наиболее современным методом генетического обследования при МД является MLPA-тест.

Результаты современного генетического обследования больных с МД Дюшенна обосновывают возможности выбора лечения в соответствии с выявленной мутацией, что позволяет персонализировать терапию. Назначение и проведение болезньюмодифицирующей терапии таким детям способно замедлить прогрессирование и стабилизировать течение заболевания.

Своевременное проведение генетического тестирования у пациентов с подозрением на МД Дюшенна — залог ранней диагностики данной патологии. Проведение пренатальной диагностики МД Дюшенна даст возможность уменьшить частоту рождения больных в будущем. Новые диагностические и терапевтические подходы при МД Дюшенна смогут уменьшить темпы прогрессирования заболевания и утрату двигательных функций, что особенно важно в детском и молодом возрасте.

При негативных результатах генетического обследования пациентов с прогрессирующими МД необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими болезнями, в частности с БП.

Своевременно поставленный клинический диагноз БП и его молекулярно-генетическое подтверждение предупредит развитие осложнений путем проведения ферментотерапии.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, болезнь Помпе, болезньюмодифицирующая терапия.

Загальна частота нервово-м'язових хвороб становить 16 на 10 000 населення. Міопатії у структурі нервово-м'язових хвороб становлять 33%, і всі форми належать до рідкісних захворювань (<5:10 000) [6]. Частота даної патології подібна до частоти розповсюдження в популяції хвороби Паркінсона і вдвічі перевищує захворюваність населення на розсіяний склероз [6].

М'язова дистрофія (МД) Дюшенна – X-зчеплене рецесивне захворювання, яке віднесене до нервово-м'язових хвороб з первинним ураженням м'язів і прогресуючим перебігом, що завершується летально [1–4,9]. Частота виникнення цієї хвороби становить 1:3500–1:5000 новонароджених хлопчиків [5]. МД Дюшенна є результатом делеції, дуплікації або точкових мутацій гена дистрофіну (Хр21). Як відомо, дистрофін забезпечує структуру, стабільність м'язових фібрил та залучений до регуляції сигнальних процесів у них. Важкість дистрофінопатій, до яких належать МД Дюшенна та Беккера, залежить від кількості та функціональності наявного дистрофіну. При МД Дюшенна при імуногістохімічному обстеженні біоптату уражених м'язів відсутній структурний білок дистрофін. Типовий дебют МД Дюшенна – з м'язової слабкості, порушення ходи дитини віком після 18 місяців у поєднанні з порушеннями мови, рухових навичок, падіннями, втраченою можливістю ходити, поведінковими розладами, появою псевдогіпертрофій м'язів, позитивним симптомом Говерса, дихальними розладами, кардіоміопатією та значним наростанням рівня КФК у крові (понад 10,000 IU/L). Хворим притаманне симетричне ураження м'язів, яке внаслідок спадково обумовленого розпаду м'язових волокон призводить до їх атрофії. На пізніх стадіях захворювання стають помітними риси обличчя міопата. Пропорційно прогресуванню дистрофічного процесу в м'язах першими зникають колінні, потім – сухожилкові рефлекси верхніх кінцівок. Ахілові рефлекси тривалий час залишаються збереженими навіть у повністю нерухомих пацієнтів. Особливістю перебігу хвороби є поступове формування контрактур, внаслідок яких дитина втрачає можливість довільних рухів. Диференціальний діагноз МД Дюшенна проводиться з МД Беккера, яка має більш сприятливий перебіг, і в біоптаті м'язів при ній виявляється дистрофін.

Протягом останніх десятиліть удосконалені можливості забезпечення штучної вентиляції

легень хворим у домашніх умовах і кортикостероїдна терапія, що очікувано покращило якість життя таких дітей. Створені нові моделі надання первинної допомоги із залученням фахівців різних спеціальностей, які, працюючи у взаємному партнерстві, здатні забезпечити медичну, психологічну, соціальну підтримку дітям з МД Дюшенна [4,5]. Однак нові шляхи ранньої діагностики прогресуючих МД і застосування нових препаратів у терапії створюють певний потенціал для подальшого удосконалення якості життя таких пацієнтів.

Клінічне обстеження дитини поряд із генетичним тестуванням є золотим стандартом діагностики МД Дюшенна.

На сьогодні існують нові, більш досконалі, методики генетичного обстеження, зокрема MLPA-тест, що виявляє малі точкові мутації, включаючи так звані нонсенс-мутації. Стратегія сучасного генетичного тестування при МД Дюшенна – знайти найбільш поширену мутацію першою. Так, делеції виявлені у 67–72%, дуплікації – у 7–11% випадків захворювання МД Дюшенна. Полімеразна ланцюгова реакція, яка використовувалася протягом тривалого часу, виявляла 98% делецій, однак не виявляла дуплікацій гена дистрофіна.

Найбільш сучасним методом діагностики протягом останніх років є зазначена методика MLPA, а також метод множинної порівняльної геномної гібридизації (aCGH), що здатні ідентифікувати як делеції, так і дуплікації мутантного гена дистрофіну, визначити малі делеції та малі дуплікації. У тих випадках, якщо генетичне обстеження не підтверджує МД Дюшенна, пацієнту показано проведення біопсії скелетних м'язів із наступним гістохімічним фарбуванням на наявність у біоптаті дистрофіну.

Присутність у хворого властивої МД клінічної симптоматики та генетичне тестування важливі для встановлення і підтвердження діагнозу та доцільності раннього втручання шляхом призначення кортикостероїдів [5]. Сучасне генетичне тестування ідентифікує тип мутації, що призвела до виникнення МД у конкретного пацієнта: виявляє *de novo* мутації (що становлять 1/3 від усіх мутацій, що передаються в родоводі по лінії матері хворої дитини і становлять 2/3 випадків МД Дюшенна [5]). Сучасні методики генетичного тестування мають призначатися для пренатальної діагностики у сім'ях, у яких траплялися випадки

народження хворих з МД Дюшенна і Беккера, що є важливим для їх медико-генетичного консультування. Для виявлення носіїв мутацій гена дистрофіну показано обстеження жінок репродуктивного віку, у родоводі яких виявлено і генетично підтверджено МД Дюшенна [5].

Проведене генетичне обстеження забезпечить обґрунтування вибору методу лікування, призначення препарату відповідно до виявленої мутації і, таким чином, дозволить персоналізувати терапію. Підкреслюється необхідність ранньої діагностики МД Дюшенна, включаючи в майбутньому скринінги новонароджених на МД і призначення так званої хворобомодифікуючої терапії для даних хворих. Вважають, що призначення препарату аталурену хлопчикам з МД Дюшенна віком після 5 років з ідентифікованою nonsense-мутацією уповільнює і стабілізує перебіг хвороби. Дія даного препарату спрямована на підтримку структури міофібрил і гальмування їх атрофій, також даний препарат ефективний у комбінації з кортикостероїдами [4]. До засобів специфічної терапії виявлених мутацій у хворих з МД Дюшенна також належить препарат етеплірсен. Крім цього існує лікування в розвитку, яке не обмежує пацієнтів зі специфічними мутаціями і може бути корисним для всіх хворих з МД Дюшенна, тому що спрямоване на первинний дефект (гена терапія та utrophin-модуляція) [5].

Якщо генетичне обстеження не підтверджує МД Дюшенна, пацієнту показано проведення біопсії скелетних м'язів з наступним гістохімічним фарбуванням на наявність у біоптаті дистрофіну.

За відсутності генетичного підтвердження у пацієнта з МД Дюшенна необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими хворобами, наприклад з *хворобою Помпе*.

Хвороба Помпе (ХП) належить до лізосомних хвороб (GCD II), має аутосомно-рецесивний тип успадкування і виникає внаслідок мутації GAA гена (17 q23). Відомо понад 500 варіантів GAA гена, включаючи його різні мутації, у тому числі делеції і нонсенс-мутації [6].

Загальна частота ХП становить 1:40,000–50,000. Найбільш розповсюджена ХП в Африці і в Америці (1:14,000) [8]. Найменша частота захворюваності на ХП — на Кавказі (1:100,000).

Раніше ХП відносили до глікогенозів II типу. Сутність даної хвороби полягає у лізосомній дисфункції внаслідок дефіциту активності ферменту: кислій α 1–4-глюкозидази, що приз-

водить до накопичення глікогену в лізосомах міоцитів, клітинної дегенерації та незворотного ураження м'язів [6–8].

Захворювання має системність ураження, незважаючи на первинну м'язову симптоматику.

Клінічний спектр ХП залежно від віку:
Інфантильна форма ХП. Клінічні симптоми: м'язова гіпотонія, м'язова слабкість, затримка м'язового розвитку дитини, проблеми харчування, повторні бронхіоліти, кардіомегалія, летальність у віці до 1 року.

Дитяча форма ХП. Дебют після 1 року, м'язова слабкість, затримка та відставання статокінетичного розвитку; слабкість дитини при фізичних навантаженнях; при спробі виконання фізичних вправ можливе залучення в патологічний процес серцево-судинної системи.

Доросла форма ХП. Дебют після 12 років (у підлітковому і дорослому віці), клінічні прояви: міалгії, слабкість при фізичних навантаженнях, диспное.

Таким чином, основними проявами ХП є м'язова слабкість у проксимальних відділах кінцівок, кульшового поясу та хребта, пояско-кінцівкові симптоми, у тому числі симптом Говерса, міалгії, хронічний поперековий біль, високий рівень КФК у крові, сколіози, гіперлордоз та інші деформації хребта, нерідко — дихальна недостатність.

Можливі складнощі у диференціації у пацієнта м'язової слабкості, стомлюваності м'язів, а також наявності болю.

Диференціальний діагноз м'язової слабкості проксимальних відділів кінцівок, кульшового поясу та хребта необхідно проводити з:

- хворобами нервово-м'язового з'єднання: міастенією gravis, сімейною пояско-кінцівковою формою міастенії, вродженою формою міастенії;

- спінальною м'язовою атрофією;
- первинними міопатіями: прогресуючими м'язовими дистрофіями, вродженими м'язовими дистрофіями;

- метаболічними міопатіями;
- запальними міопатіями.

Наступним діагностичним кроком у пацієнта з даною симптоматикою та високим рівнем КФК у крові є тест для визначення активності α -глюкозидази в крові. Для параклінічного підтвердження ХП необхідно провести тест сухої плями крові. Даний тест здатний виявити низький рівень α -глюкозидази в крові пацієнта з ХП. Проведення біопсії м'язів при підозрі на

дану хворобу малоінформативне у зв'язку з недоступністю гістохімії ензимів у біоптаті для α -глюкозидази.

Молекулярно-генетичне тестування — «золотий стандарт» для підтвердження пізньої форми ХП. Своєчасне встановлення клінічного діагнозу ХП та його молекулярно-генетичне підтвердження попередить розвиток ускладнень шляхом своєчасно призначеної замісної ферментотерапії.

Висновки

На сьогодні надзвичайно важливим є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на прогресуючі м'язові дистрофії. Присутність у хворого характерної для МД клінічної симптоматики та генетичне тестування важливі для встановлення і підтвердження діагнозу та

доцільності раннього втручання шляхом призначення кортикостероїдів.

Рання діагностика МД Дюшенна забезпечить встановлення і підтвердження діагнозу з метою своєчасної допомоги таким дітям. Пренатальна діагностика з проведенням медико-генетичного обстеження із залученням сучасних методик генетичного тестування зменшить частоту народження таких хворих.

Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня α -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при хворобі Помпе дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский ОЮ: 288.
2. Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ИС. (2014). Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж: 218.
3. Свистильник ВО, Трищинська МА. (2017). Сучасні підходи до діагностики та терапії прогресуючих м'язових дистрофій у дітей. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 3—4 (15—16): 101—102.
4. Anna Kostera-Pruszyk. (2017). Nowosci w diagnostyce i leczeniu chorob nerwowo-miesniowych. Postepy w diagnostyce i leczeniu chorob ukkladu nerwowego u dzieci. Opracowane zbirowe pod redakcia S. Jozwiaka. tom 15. Lublin: BiFolium: 170.
5. Eugenio Mercuri, Ros Quinlivan, Sylvie Tuffery-Giraud. (2018). Early diagnosis and treatment — the use of ataluren in the effective management of Duchene muscular dystrophy. European Neurological review. 13;1: 31—37.
6. Josef Zamecnik. (2018). Pathophysiology and the role of muscle biopsy in vacuolar myopathies: hunting for hidden clues. Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal). www.musclegenetable.fr.
7. Strothotte S et al. (2010). Enzyme replacement therapy with α -glucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage type 2: 12-month results of an observational clinical trial. J Neurology. 257 (1): 91—97.
8. Tiziana Nongini. (2018). Pompe disease and differential diagnosis of muscle diseases: an overview. Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal). www.elsevier.com/locate/ymgme
9. Tsao CY. (2012). Duchene muscular dystrophy. In the book Pedro Weisleder. Manual of pediatric neurology. New Jersey, London, Singapore: World scientific Publishing Co. Pte. Ltd: 241.

Сведения об авторах:

Свистильник Виктория Александровна — к. мед. н., доц. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО имени П.Л. Шуплика.
Адрес: Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 201-32-95.

Статья поступила в редакцию 12.11.2018 г., принята к печати 11.02.2018 г.