

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Брахиалгия: принципы
дифференцированного подхода**

**Поясно-конечностная мышечная
дистрофия 2Q**

**Клинико-генетические характеристики
миопатии Нонака**

**Младенческая и детская форма
митохондриальной миопатии с мутациями
в гене *TK2* с фенотипом спинальной
мышечной атрофии 5q**

NEUROMUSCULAR

TOM 9

2 0 1 9

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю
или на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор М.С. Пахомова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных
материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)

ISSN: 2413-0443 (Online)
Нервно-мышечные болезни.
2019. Том 9. №3. 1–76.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколог»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

3^{ТОМ 9}
'19

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дружинина Евгения Сергеевна, к.м.н., невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог, секретарь Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артемченко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберea Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

Editorial office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to 24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478,
for executive secretary
or e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor L.M. Boriskina
Boriskina.lidiya@gmail.com

Proofreader M.S. Pakhomova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance*

*of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264 dated 17 March 2011).*

**If materials are reprinted in whole or in part,
reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2019. Volume 9. No 3. 1-76.

© PH «ABV-Press», 2019

Pressa Rossii catalogue index:
90986
Printed at the Mediacolor LLC
7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

3^{Vol. 9}
'19

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Druzhinina Evgenia S., MD, PhD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic “Practical neurology” (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous Sys, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist, Secretary of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children’s Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

- Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)**
- Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)**
- Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)**
- Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)**
- Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)**

EDITORIAL COUNCIL

- Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**
- Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)**
- Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)**
- Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

FOREIGN EDITORS

- McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)**
- Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)**
- Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)**

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, Н.В. Белова, Д.А. Грозова</i> Брахиялгия: возможные причины болевого синдрома (обзор литературы)	12
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>С.В. Котов, О.П. Сидорова, Е.В. Бородатая</i> Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии	22
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>М.И. Карпова, А.Ф. Василенко, Д.Г. Короткова, И.В. Кочетков, М.В. Шестакова, Г.В. Буянова, З.З. Зарипова</i> Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения)	32
<i>С.Н. Бардаков, Р.В. Деев, М.О. Мавликеев, З.Р. Умаханова, П.Г. Ахмедова, Р.М. Магомедова, К.З. Зулфугаров, В.А. Царгуш, И.А. Чекмарева, И.А. Яковлев, Г.Д. Далгатова, Г.И. Якубовский, А.А. Исаев</i> Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких	40
<i>Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Г.Е. Руденская, С.С. Никитин, А.Ф. Муртазина, О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова</i> Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных	56
<i>С.А. Курбатов, П.Г. Цыганкова, К.Ю. Моллаева, И.О. Бычков, Ю.С. Иткис, В.В. Забненкова, З.Р. Умаханова, Л.Г. Гейбатова, Е.Ю. Захарова</i> Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене <i>TK2</i> с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России	67

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- D.A. Grishina, N.A. Suponeva, N.V. Belova, D.A. Grozova*
Brachialgia: possible causes of pain (literature review) 12

ORIGINAL REPORTS

- S.V. Kotov, O.P. Sidorova, E.V. Borodataya*
Mitochondrial disorders in neuromuscular pathology 22

CLINICAL CASE

- M.I. Karpova, A.F. Vasilenko, D.G. Korotkova, I.V. Kochetkov,
M.V. Shestakova, G.V. Buyanova, Z.Z. Zaripova*
**Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem,
spinal cord and increased lactate (clinical observations) 32**
- S.N. Bardakov, R.V. Deev, M.O. Mavlikeev, Z.R. Umakhanova, P.G. Akhmedova,
R.M. Magomedova, K.Z. Zulfugarov, V.A. Tsargush, I.A. Chekmareva,
I.A. Yakovlev, G.D. Dalgatov, G.I. Yakubovsky, A.A. Isaev*
**The clinical case of limb-girdle muscle dystrophy 2Q associated
with myasthenic syndrome and lung damage 40**
- E.L. Dadali, I.V. Sharkova, G.E. Rudenskaya, S.S. Nikitin,
A.F. Murtazina, O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova*
**Clinical and genetic characteristics of Nonaka myopathy
(GNE-myopathy) in russian patients 56**
- S.A. Kurbatov, P.G. Tsygankova, K.Yu. Mollaeva, I.O. Bychkov, Yu.S. Itkis,
V.V. Zabnenkova, Z.R. Umakhanova, L.G. Geybatova, E.Yu. Zakharova*
**Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy
due to mutations in the TK2 gene with a phenotype
of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia. 67**

Брахиалгия: возможные причины болевого синдрома (обзор литературы)

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, Н.В. Белова, Д.А. Грозова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина dgrishina82@gmail.com

Болевой синдром является важной социально-экономической проблемой. Брахиалгия занимает ведущее место среди причин обращений к врачу. В настоящем обзоре литературы представлен спектр неврологических и других органических причин брахиалгии, описаны особенности болевого синдрома при разных нозологиях.

Ключевые слова: боль в руке, брахиалгия, карпальный туннельный синдром, невралгическая амиотрофия, синдром Персонейджа–Тернера, корешковый синдром, синдром де Кервена, импиджмент-синдром

Для цитирования: Гришина Д.А., Супонева Н.А., Белова Н.В., Грозова Д.А. Брахиалгия: возможные причины болевого синдрома (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):12–21.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-12-21

Brachialgia: possible causes of pain (literature review)

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, N.V. Belova, D.A. Grozova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

This literature review provides a range of neurological and other organic causes of brachialgia. Features of pain syndrome in different medical conditions are described.

Key words: pain in the arm, brachialgia, carpal tunnel syndrome, CTS, neuralgic amyotrophy, Parsonage–Turner Syndrome, radicular syndrome, De Quervain syndrome, impingement syndrome

For citation: Grishina D.A., Suponeva N.A., Belova N.V., Grozova D.A. Brachialgia: possible causes of the pain (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(3):12–21.

Введение

Болевой синдром разной локализации является достаточно распространенной проблемой, с которой сталкивается практикующий врач любой специальности, что определяет ее высокую социально-экономическую значимость. К неврологу чаще всего обращаются пациенты с жалобами на головную боль и дорсалгию, однако брахиалгия (от греч. brachy — верхняя конечность, algos — боль) также занимает одно из ведущих мест среди причин обращения [1]. Перед неврологом встает нелегкая задача по уточнению причины болевого синдрома в руке, которая в более половины случаев не является неврологической проблемой и требует широких междисциплинарных знаний [2]. Потенциальных причин брахиалгии множество. Важно своевременно дифференцировать неврологическую проблему от патологии иного генеза, так как это определяет терапевтическую тактику и прогноз в целом.

Неврологические причины брахиалгии

К ним относятся:

- 1) вертеброгенная патология C5–Th1 (корешковый синдром, цервикальная миелопатия, сирингомиелия);
- 2) компрессионный синдром (синдром верхней апертуры грудной клетки, туннельные нейропатии);
- 3) дизиммунные нейропатии (невралгическая амиотрофия Персонейджа–Тернера, фокальная констрикция нерва);
- 4) постгерпетическая невралгия;
- 5) комплексный регионарный болевой синдром;
- 6) объемные и параопухолевые образования периферических нервов;
- 7) иные причины (центральная боль, психогенная боль).

Ключевым клиническим проявлением брахиалгии неврологического генеза помимо болевого синдрома

является наличие очаговой неврологической симптоматики: совокупность двигательных, чувствительных, рефлекторных и вегетативных нарушений разной степени выраженности, укладывающихся в зону иннервации корешка/ствола плечевого сплетения или периферического нерва [2–6].

Корешковый болевой синдром (C5–Th1)

Диагностируется лишь у 5 % пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника [7, 8]. Данные крупного эпидемиологического исследования по распространенности цервикальной радикулопатии, проведенного в период с 1976 по 1990 г. в США, свидетельствуют, что ежегодная заболеваемость шейной радикулопатией составляет 107,3 и 63,5 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно [9], а по результатам более позднего исследования (2000–2009 гг.) – 1,79 на 1 тыс. человек в год [10].

Болевой синдром при цервикальной радикулопатии можно охарактеризовать следующим образом [11, 12]:

- источник боли – шейный отдел позвоночника;
- иррадиация боли – распространение вдоль пораженного сегмента (чаще всего вовлекаются корешки C6 или C7 [9, 12]);
- боль усиливается при движениях в шейном отделе позвоночника;
- характер боли – «простреливающая»;
- выраженность болевого синдрома ≥ 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- купирование боли достигается нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), простыми анальгетиками;
- сопутствующие боли неврологические симптомы – чаще всего парестезии в зоне иннервации пораженного сегмента и угнетение рефлекса на соответствующем уровне, реже – снижение силы в миотомах, иннервируемых вовлеченным корешком.

Существует множество провокационных тестов, которые используются при клиническом обследовании пациента с подозрением на радикулопатию C5–Th1 [13]. Наибольшую чувствительность и специфичность демонстрирует Сперлинг-тест (Spurling test) [14]. Среди инструментальных методов исследования предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15]. Электронейромиография (ЭНМГ) используется при проведении дифференциального диагноза [8], а также с целью оценки выраженности денервационных изменений в пораженных миотомах [16], что может иметь ключевое значение при определении тактики ведения пациента.

Компрессионный синдром

Синдром верхней апертуры грудной клетки (thoracic outlet syndrome, TOS-синдром) – симптомокомплекс неврологических и/или сосудистых нарушений, возникающих в руке вследствие компрессии сосудисто-

нервного пучка (стволов плечевого сплетения и/или подключичных артерии и вены) в межлестничном, реберно-ключичном или субпекторальном пространствах [17–19]. В зависимости от преимущественного поражения тех или иных анатомических структур в указанных областях выделяют 3 основных варианта TOS-синдрома: нейрогенный, артериальный и венозный (сосудистые типы будут рассмотрены ниже) [17, 18, 20]. Причинами нейрогенного варианта TOS-синдрома, который диагностируется наиболее часто (>90 % всех случаев) [18–21], могут являться разнообразные врожденные (добавочное шейное ребро, увеличенный поперечный отросток C7 позвонка и другие костно-фиброзные аномалии) и приобретенные (травма, гипертонус мышц шеи) факторы [18, 21, 22]. Болевой синдром при нейрогенном TOS-синдроме имеет следующие характерные черты [19, 21]:

- наиболее болезненная область – надключичная ямка или подмышечная впадина;
- иррадиация боли, как правило, вдоль сегмента C8–Th1;
- боль усиливается при подъеме руки выше горизонтального уровня, подъеме и отведении руки в сторону, удерживании тяжелого предмета на вытянутой руке;
- характер и выраженность боли – простреливающая, до 5 баллов по ВАШ;
- купирование боли – НПВС, простыми анальгетиками, исключение позы-провокатора;
- сопутствующие неврологические симптомы – чаще всего парестезии в зоне иннервации сегмента C8–Th1 (по ульнарному краю предплечья и кисти), реже – снижение силы в миотомах вовлеченного сегмента.

При подозрении на TOS-синдром в ходе клинического осмотра используются провокационные пробы Адсона, Райта, Аллена, Русса и другие стресс-тесты [20, 21], не обладающие, однако, высокой чувствительностью и специфичностью [23], проводятся рентгенография и МРТ шейного отдела позвоночника, ЭНМГ нервов руки и ультразвуковое исследование (УЗИ) стволы плечевого сплетения [18–21]. Важно проведение дифференциального диагноза с исключением иных причин повреждения [17]. При этом следует помнить, что значительную долю (>90 % всех случаев нейрогенного TOS-синдрома) составляют пациенты с так называемым спорным или неспецифическим вариантом заболевания, при котором в ходе клинического и инструментального обследования патологических изменений выявить не удается [19, 20].

Компрессионные туннельные мононейропатии с поражением периферических нервов верхней конечности представлены в табл. 1 [24, 25]. Наиболее частой туннельной нейропатией и причиной брахиалгии в целом является **карпальный туннельный синдром (КТС)**, распространенность которого среди лиц, находящихся

Таблица 1. Компрессионные туннельные мононейропатии верхней конечности

Table 1. Entrapment mononeuropathies of the upper limb

Синдром Syndrome	Локализация Localization
Компрессионная нейропатия надлопаточного нерва (C4–C6) Suprascapular nerve entrapment neuropathy (C4–C6)	
Синдром вырезки лопатки Suprascapular entrapment at the suprascapular notch	Верхняя поперечная связка Superior transverse scapular ligament
Синдром ости лопатки Suprascapular entrapment at the spinoglenoid notch	Нижняя поперечная связка лопатки Inferior transverse scapular ligament
Компрессионная нейропатия подмышечного нерва (C5–C6) Axillary nerve entrapment neuropathy (C5–C6)	
Синдром четырехстороннего отверстия Quadrangular space syndrome	Область плеча Shoulder area
Компрессионные нейропатии срединного нерва (C6–Th1) Median nerve entrapment neuropathy (C6–Th1)	
Супракондиллярный синдром Supracondylar process syndrome	Нижняя 1/3 плеча (связка Струзера) Lower 1/3 of the arm (the ligament of Struthers)
Синдром круглого пронатора Pronator teres syndrome	Верхняя 1/3 предплечья Upper 1/3 of the forearm
Синдром переднего межкостного нерва (синдром Килоха–Невина) Syndrome of the anterior interosseous nerve (Kiloh–Nevin syndrome)	Верхне-средняя 1/3 предплечья Upper-middle 1/3 of the forearm
Карпальный туннельный синдром Carpal tunnel syndrome	Лучезапястный сустав Wrist joint
Компрессионные нейропатии локтевого нерва (C8–Th1) Ulnar nerve entrapment neuropathy (C8–Th1)	
Синдром канала Гийона Guyon's canal syndrome	Лучезапястный сустав Wrist joint
Кубитальный синдром Cubital tunnel syndrome	Локтевой сустав Elbow joint
Компрессионные нейропатии лучевого нерва (C5–Th1) Radial nerve entrapment neuropathy (C5–Th1)	
«Костыльный» паралич “Crutch” paralysis	Подмышечная впадина Armpit
Синдром спирального канала Spiral groove syndrome	Средняя 1/3 плеча Middle 1/3 of the arm
Синдром супинатора Supinator syndrome	Верхняя 1/3 предплечья Upper 1/3 of the forearm
Синдром Вартенберга Wartenberg's syndrome	Нижняя 1/3 предплечья Lower 1/3 forearm
Парестетическая хейралгия (компрессия тыльной пальцевой ветви) Cheiralgia paresthetica (an entrapment of dorsal digital branches of the radial nerve)	Кисть Wrist

в группе риска, достигает 500 на 1 тыс. человек [26–29]. В клинической картине КТС доминируют чувствительные (онемение и парестезии в зоне иннервации срединного нерва) и вегетативные (пастозность пальцев кистей, трофические изменения кожи, ногтей, синдром Рейно) нарушения, а также нейропатический болевой синдром, преобладающие в ночное время и при пробуждении. Позже присоединяются двигательные на-

рушения, обусловленные слабостью и гипотрофией медианной группы мышц тенара [28, 30, 31]. Проведение провокационных тестов (Тинеля, Фалена, оппозиционная проба) помогает при осмотре подтвердить диагноз [32], однако, как показало исследование иранских специалистов, проведенное в 2016 г., наибольшую чувствительность и специфичность демонстрирует тест компрессии карпального канала или тест Дуркана [33].

Следует помнить, что отсутствие жалоб у пациента с брахиалгией на онемение пальцев кисти (особенно ночью) ставит под сомнение наличие КТС уже на этапе клинического осмотра. Для подтверждения диагноза проводится ЭНМГ [31, 34–36], а при необходимости — и УЗИ срединного нерва [31, 37].

Дизиммунные нейропатии

Невропатическая амиотрофия Персейджэ–Тернера (НА) — идиопатическая плексопатия плечевого сплетения, регулярно встречающаяся в практике [38–40]. В 2015 г. голландские специалисты опубликовали результаты проспективного когортного исследования, которое проводилось в течение 2012 г. Из 492 пациентов с цервикобрахиалгией диагноз НА был подтвержден у 14 пациентов (2,8 %), что соответствует заболеваемости 1 на 1 тыс. человек [40]. Авторы подчеркивают факт того, что НА встречается значительно чаще, чем считалось ранее (2–3 случая на 100 тыс.) [41], а малая настороженность относительно данного заболевания обуславливает повсеместную низкую выявляемость.

Дизиммунный генез идиопатической НА не вызывает сомнения и подтверждается большинством авторов [38, 39, 42]. Реже выявляется НА герeditарного генеза, обусловленная мутацией гена *SEPT9* в хромосоме 17q25, для которой характерна высокая частота рецидивов (до 75 %) [42–44].

Для НА в большинстве случаев характерна четкая этапность развития (острый болевой синдром → слабость и гипотрофия мышц) и отсутствие очевидного причинного фактора (в анамнезе нет указаний на предшествующие травму, инфекцию, симптоматику не соответствует данным, выявляемым при МРТ шейного отдела позвоночника). Болевой синдром в дебюте НА можно охарактеризовать как очень выраженный и невыносимый (до 10 баллов по ВАШ), «раздирающего» характера. Боль захватывает область шеи, плеча, лопатки и в меньшей степени руки. Сенсорные жалобы и чувствительные нарушения регистрируются у 66–78 % [38, 39, 45]. Терапия НПВС и простыми анальгетиками неэффективна, а прием наркотических обезболивающих препаратов приносит незначительное временное облегчение. Спустя 2–4 нед болевой синдром стихает, на фоне чего достаточно быстро нарастают мышечная слабость и гипотрофия пораженных мышц. Чаще всего вовлекаются мышцы, иннервируемые длинным грудным нервом (передняя зубчатая мышца) с развитием синдрома «крыловидной лопатки» (см. рисунок), надлопаточным (над- и подостные мышцы) и подмышечным нервами (дельтовидная мышца). Реже вовлекаются добавочный нерв (гипотрофия и слабость трапецевидной мышцы), дорсальный нерв лопатки (ромбовидные мышцы), мышечно-кожный нерв (двуглавая мышца плеча). Атипичные формы НА (безболевая, двусторонняя асимметричная, дистальная с вовлечением длинных нервов руки, рецидивирующая



Синдром «крыловидной лопатки» у пациентки с невропатической амиотрофией Персейджэ–Тернера справа (wall test) (собственное клиническое наблюдение)

Right scapular winging in a patient with Parsonage–Turner syndrome (wall test) (own clinical observation)

герeditарная, сенсорная, с поражением диафрагмального нерва или развитием мононеврольного поражения) редки, но также требуют настороженности и исключения при соответствующей клинической картине [45]. После непродолжительного периода плато в дальнейшем неврологические симптомы замедленно регрессируют в течение не менее 1 года [45, 46].

При проведении диагностики у пациента с НА наибольшее значение имеют клиничко-анамнестические данные, инструментальные методы исследования (МРТ позвоночника и стволов плечевого сплетения, ЭНМГ, УЗИ) проводятся в основном для исключения иных заболеваний. При рецидивирующем течении необходимо генетическое обследование.

Фокальная констрикция нерва (ФКН) (hourglass like constriction of peripheral nerve) — острая нетравматическая болевая мононейропатия, проявляющаяся быстрым развитием пареза мышц, иннервируемых пораженным нервом и выраженным (до 10 баллов по ВАШ) нейропатическим болевым синдромом [47–49]. Интересным является факт, что в литературе описаны клинические случаи развития фокальной констрикции только нервов рук, при этом чаще всего вовлекаются передний и задний межкостные нервы [48, 49]. Этиологический фактор до сих пор обсуждается, при этом большинство авторов склоняются в пользу дизиммунного

генеза [48, 49], а некоторые рассматривают ФКН в рамках НА [45, 50]. Наибольшую диагностическую значимость при подозрении на ФНК имеют методы нейровизуализации (УЗИ, МРТ), выявляющие локальную одиночную или множественную деформацию пораженного периферического нерва по типу «песочных часов» [48, 49, 51]. Диагноз подтверждается в ходе оперативного вмешательства.

Постгерпетическая невралгия

Распространенность постгерпетической невралгии варьирует, по данным разных авторов, от 2,5 до 6,7 на 1 тыс. случаев в год, увеличиваясь с возрастом [52–54]. Поражение вирусом опоясывающего герпеса сегментов C5–Th1 развивается нечасто — у 11–14 % [55]. Болевой синдром, предшествующий кожным изменениям (розеолезно-папулезная сыпь), определяется как острая герпетическая невралгия (продромальный период), сопутствующий высыпаниям — подострая герпетическая невралгия, развивающийся позже — постгерпетическая невралгия. Типичны нейропатический характер, парестезии, гипо- или гиперестезии, аллодиния в области пораженного участка — дерматома [55–57].

Комплексный регионарный болевой синдром

Различают 3 типа комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС), диагностические критерии которого представлены в табл. 2. Развитие КРБС I типа обусловлено травмой костно-сухожильного аппарата или мягких тканей конечности без повреждения периферических нервов, КРБС II типа связан с поражением периферических нервов любого генеза, КРБС III типа может сопутствовать заболеваниям центральной нервной системы, а также диагностируется в случаях, не соответствующих I и II типу [58–60]. По данным эпидемиологического ретроспективного когортного исследования, проведенного в Нидерландах в период с 1995 по 2005 г., заболеваемость КРБС составила 26,2 на 100 тыс. человек в год. КРБС I типа диагностировался в 44 % случаев [61]. Группу риска составляют женщины постменопаузального возраста [61].

Объемные и параопухолевые образования периферических нервов

Данные поражения периферических нервов чрезвычайно многообразны, но в амбулаторной практике встречаются редко [62, 63]. Шваннома и нейрофиброма являются наиболее распространенными новообразованиями [63]. В 97 % случаев выявляется четкий симптом Тинеля на уровне объемного образования, в то время как неврологический дефицит и болевой синдром регистрируются до 10 % и чаще сопутствуют злокачественным опухолям [64]. Следует помнить, что при объемных образованиях периферических нервов наибольшую диагностическую значимость имеют методы нейровизуализации [63, 65].

Таблица 2. Диагностические критерии комплексного регионарного болевого синдрома (Будапештские критерии) [58, 59]

Table 2. The diagnostic criteria for complex regional pain syndrome (The Budapest criteria)

№	Критерии Criteria	Категории Categories
1	Продолжительная боль, несоразмерная провоцирующему фактору Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event	
2	Должен присутствовать хотя бы 1 симптом в любых 3 из 4 следующих категорий Must report at least 1 symptom in 3 of the 4 following categories	1) чувствительные нарушения (гиперестезия и/или аллодиния); 1) sensory: reports of hyperesthesia and/or allodynia; 2) вазомоторные нарушения (асимметрия температуры и/или цвета кожных покровов); 2) vasomotor: reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry; 3) судомоторные расстройства и отек (отек, и/или нарушенное потоотделение и/или асимметричное потоотделение); 3) sudomotor/edema: reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry; 4) двигательные и трофические нарушения (снижения объема движений и/или парез; изменение роста волос, ногтей, гиперкератоз) 4) motor/trophic: reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction and/or trophic changes (hair, nail, skin);
3	На момент осмотра должен выявляться хотя бы 1 клинический признак в 2 или более следующих категориях Must display at least 1 sign at time of evaluation in 2 or more of the following categories	1) чувствительные нарушения (выявление гипералгезии при проведении пробы на укол, и/или аллодинии при легком прикосновении, и/или надавливании и/или движении в суставе); 1) sensory: evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement); 2) вазомоторные нарушения (выявление температурной асимметрии участков кожи и/или цвета кожных покровов); 2) vasomotor: evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry; 3) судомоторные нарушения и отек (выявление отека, и/или нарушения потоотделения, и/или асимметричного потоотделения); 3) sudomotor/edema: evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry; 4) двигательные и трофические изменения (выявление ограничения объема движений, и/или слабости мышц, и/или трофических изменений волос, ногтей, кожи) 4) motor/trophic: evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)

Окончание таблицы 2
The end of table 2

№	Критерии Criteria	Категории Categories
4	Отсутствие другого заболевания, которое бы лучше объясняло наличие данных признаков There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms	

Другие органические причины брахиалгии

Костно-суставные или сухожильно-мышечные причины брахиалгии [2, 3, 6]:

1. **Миофасциальный болевой синдром**, характеризующийся развитием локальной боли (триггера) в области мышцы, или группы мышц, или сухожильно-мышечного комплекса, усиливающейся при пальпации, статической или физической нагрузке в соответствующей зоне [66].
2. **Импиджмент-синдром** (субакромиальный импиджмент плечевого сустава, локтево-запястный импиджмент лучезапястного сустава), обусловленный наличием ноцицептивного болевого синдрома в области соответствующего сустава, ограничением объема движения в нем, резким усилением боли при попытке движения [67].
3. **Тендиниты и тендовагиниты сухожилий мышц** плечевого пояса, плеча, предплечья и кисти, которые наравне с КТС являются одной из самых распространенных причин брахиалгии. Отметим их особенности.
 - Тендиниты надостной, дельтовидной, двуглавой мышц являются наиболее частыми причинами болевого синдрома в плече [68]. Симптоматика отличается от субакромиального импиджмент-синдрома тем, что объем движений в суставе, как правило, не ограничен, а при пальпации соответствующих сухожилий выявляется болевой триггер.
 - Для синдрома де Кервена или стенозирующего тендовагинита сухожилий короткого разгибателя и длинной отводящей мышцы большого пальца кисти типичны локальная умеренно выраженная боль и припухлость в области шиловидного отростка лучевой кости, которая может распространяться вдоль большого пальца кисти или проксимальнее, вдоль радиального края предплечья [69]. Чувствительные и двигательные нарушения отсутствуют. Тест Финкельштейна с высокой точностью

помогает диагностировать синдром де Кервена во время осмотра.

- Гораздо реже в практике диагностируется **синдром «перекреста» (intersection syndrome)** — множественный тендинит нижней 1/3 тыла предплечья, обусловленный конфликтом скрещивающихся сухожилий мышц — лучевых разгибателей запястья (длинного и короткого) и короткого разгибателя большого пальца кисти [70].
 - **Стенозирующий лигаментит сухожилий сгибателей пальцев («щелкающий палец», или болезнь Нотта)** редко сопровождается болевым синдромом. Как правило, выявляются ограничение подвижности в межфаланговых суставах кисти, «щелчки» при попытке разогнуть палец. В дальнейшем разгибание пальцев становится вовсе невозможным [71].
4. Особого внимания заслуживают **латеральный и медиальный эпикондилиты локтевого сустава**, распространенность которых в популяции достигает 1,0–4,0 и 0,4–1,1 % соответственно [72]. Как показывает практика, данная когорта пациентов длительно и безрезультатно наблюдается у невролога с диагнозом компрессионной нейропатии локтевого нерва, получает неадекватную терапию, что, в свою очередь, потенцирует хронизацию боли. Для эпикондилита характерны локальная боль и припухлость в проекции соответствующего пораженного надмышелка сустава, распространение боли вдоль сухожилий мышц предплечья, незначительное ограничение объема движений в локте. Отсутствуют жалобы на онемение, неврологическая симптоматика и патологические изменения при ЭНМГ [73, 74].
 5. **Компартмент-синдром (синдром повышенного внутрифасциального давления мышечного ложа)** может развиваться как в следствие травмы (чаще всего), длительного сдавления извне (краш-синдром), так и при длительной монотонной чрезмерной нагрузке. В зависимости от выраженности и стадии процесса симптоматика может варьировать от болевого синдрома и чувства распирания в ограниченной области конечности (мышечное ложе) до грубых сосудистых и невралгических нарушений, обусловленных компрессией сосудисто-нервных пучков [75].
 6. Многочисленные **«специфические»** (ассоциированные с системным дизиммунным или инфекционным заболеванием) и **«неспецифические» артрозо-артриты** плечевого, локтевого и лучезапястного суставов с сопутствующими тендинитами сухожилий мышц верхней конечности или без таковых также встречаются в практике достаточно часто, при этом во всех случаях отсутствуют симптомы поражения периферических нервов [76, 77].
- Ключевым клиническим проявлением брахиалгии костно-суставного или сухожильно-мышечного генеза будет являться болевой синдром в руке ноцицептивного

характера при полном отсутствии неврологических жалоб (на онемение, парестезии, слабость) и очаговой неврологической симптоматики. Боль при этом можно охарактеризовать следующим образом:

- источник боли — область сустава, место прикрепления сухожилия к суставу или триггерная болевая точка в проекции мышцы;
- иррадиации боли нет или распространение вдоль сухожилия и мышцы;
- боль усиливается при движениях в пораженном суставе или мышце;
- характер боли — тупая, ноющая, внутренняя;
- выраженность <5 баллов по ВАШ;
- купирование: НПВС, простые анальгетики, блокада местными анестетиками или глюкокортико-стероидными препаратами;
- сопутствующие неврологические симптомы отсутствуют.

Сосудистые причины брахиалгии:

1. **Болезнь Рейно** — вариант ангиотрофоневроза с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла. Чаще всего поражаются именно руки, как правило, симметрично с 2 сторон. Факторами риска развития синдрома могут являться хронические ревматологические и эндокринологические заболевания, а также профессиональные факторы и генетическая предрасположенность. Характерны эпизоды сосудистых спазмов с побледнением и похолоданием концевых фаланг пальцев кистей и/или расширение сосудов пальцев кистей, покраснение кожи, а в тяжелых случаях — развитие язв и локальных очагов некроза мягких тканей пальцев кистей [78].
2. **Эритромелалгия** (от греч. erythros — красный, melos — конечность, algos — боль), или синдром Митчелла — еще одна форма ангиотрофоневроза, которая встречается достаточно редко и характеризуется рецидивирующими приступами жгучих

интенсивных болей в дистальных отделах конечностей (кистей и стоп), чаще с 2 сторон, с выраженной местной гиперемией и отеком кожи ладоней и/или стоп. Синдром Митчелла может протекать как самостоятельное заболевание, а может сопутствовать другим соматическим и неврологическим нарушениям [79].

3. **Артериальный и венозный варианты TOS-синдрома.** Отличаются от нейрогенного наличием клинических признаков ишемии верхней конечности: побледнением и похолоданием кожи руки, снижением напряженности пульса и артериального давления на стороне поражения, преходящей слабостью в верхней конечности на фоне нагрузки. Течение заболевания может быть острым (например, при синдроме Педжета—Шреттера) или хроническим [18, 19, 21, 23, 80–82].
4. **Иные причины ишемии руки:** травма, гиперкоагуляционные состояния разного генеза, онкологическое заболевание, наличие центрального венозного катетера и т.д.

Другие соматические причины (острый коронарный синдром, рак молочной железы) также следует иметь в виду при осмотре пациента с брахиалгией [83].

Выводы

Наиболее частыми причинами брахиалгии являются КТС и костно-суставные и сухожильно-мышечные причины. Неврологу при отсутствии неврологической симптоматики не следует оставлять пациента с брахиалгией под своим наблюдением, необходимо вовремя его направить к профильному специалисту для своевременной диагностики и терапии. Поздняя диагностика истинной причины брахиалгии чревата хронизацией болевого синдрома и в ряде случаев — развитием необратимых остаточных нарушений. В связи с этим в настоящем обзоре мы постарались максимально полно представить причины брахиалгии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cole A., Gill T.K., Taylor A.W., Hill C.L. Prevalence and associations of hand pain in the community: results from a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2011;40(2):145–9. DOI: 10.3109/03009742.2010.508467. PMID: 20950127.
2. Ponnappan R.K., Khan M., Matzon J.L. et al. Clinical differentiation of upper extremity pain etiologies. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23(8):492–500. DOI: 10.5435/JAAOS-D-11-00086. PMID: 26116851.
3. Mogere E., Morgado T., Welsh D. An approach to the painful upper limb. *CME* 2013;31(3):96–101.
4. Neal S., Fields K.B. Peripheral nerve entrapment and injury in the upper extremity. *Am Fam Physician* 2010;81(2):147–55. PMID: 20082510.
5. Пилипович А.А. Боль в шее: клиника, диагностика, терапия. *Русский медицинский журнал* 2017;13:940–4. [Pilipovich A.A. Pain in the neck: clinic, diagnosis, therapy. *Russkiy medicinskiy zhurnal = Russian medical journal* 2017;13:940–4. (In Russ.)].
6. Левин О.С. Диагностика и лечение боли в шее и верхних конечностях. *Русский медицинский журнал* 2006;9:713. [Levin O.S. Diagnosis and treatment of pain in the neck and upper limbs. *Russkiy medicinskiy zhurnal = Russian medical journal* 2006;9:713. (In Russ.)].
7. Гуца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(4):67–75. [Gusch'a A.O., Gerasimova E.V., Poltorako E.N. Pain syndrome with degenerative-dystrophic changes in the spine. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologiy = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(4):67–75. (In Russ.)].

8. Iyer S., Kim H.J. Cervical radiculopathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2016;9(3):272–80. DOI: 10.1007/s12178-016-9349-4. PMID: 27250042.
9. Radhakrishnan K., Litchy W.J., O'Fallon W.M., Kurland L.T. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain* 1994;117(2):325–35. DOI: 10.1093/brain/117.2.325. PMID: 8186959.
10. Schoenfeld A.J., George A.A., Bader J.O., Caram P.M. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009. *J Spinal Disord Tech* 2012;25(1):17–22. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31820d77ea. PMID: 21430568.
11. Eubanks J.D. Cervical radiculopathy: nonoperative management of neck pain and radicular symptoms. *Am Fam Physician* 2010;81(1):33–40. PMID: 20052961.
12. Rainville J., Joyce A.A., Laxer E. et al. Comparison of symptoms from C6 and C7 radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(20):1545–51. DOI: 10.1097/brs.000000000000235. PMID: 28767636.
13. Malanga G.A., Landes P., Nadler S.F. Provocative tests in cervical spine examination: Historical basis and scientific analyses. *Pain Physician* 2003;6(2):199–205. PMID: 16883381.
14. Thoomes E.J., van Geest S., van der Windt D.A. et al. Value of physical tests in diagnosing cervical radiculopathy: a systematic review. *Spine J* 2018; 18(1):179–89. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.08.241. PMID: 28838857.
15. Kuijper B., Tans J.T., Schimsheimer R.J. et al. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. A review. *Eur J Neurol* 2009;16(1):15–20. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02365.x. PMID: 19087147.
16. Hakimi K., Spanier D. Electrodiagnosis of cervical radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24(1):1–12. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.012. PMID: 23177027.
17. Муртазина А.Ф., Никитин С.С., Наумова Е.С. Синдром верхней апертуры грудной клетки: клинические и диагностические особенности. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(4):10–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-10-19. [Murtazina A.F., Nikitin S.S., Naumova E.S. Thoracic outlet syndrome: clinical and diagnostic features. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2017;7(4):10–9. (In Russ.)].
18. Sanders R.J., Hammond S.L., Rao N.M. Thoracic outlet syndrome: a review. *Neurologist* 2008;14(6):365–73. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318176b98d. PMID: 19008742.
19. Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R.S. et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. *Clin Anat* 2014;27(5):724–32. DOI: 10.1002/ca.22271. PMID: 23716186.
20. Ferrante M.A., Ferrante N.D. The thoracic outlet syndromes: part 1. Overview of the thoracic outlet syndromes and review of true neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 2017;55(6):782–93. DOI: 10.1002/mus.25536. PMID: 28006844.
21. Sanders R.J., Hammond S.L., Rao N.M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2007;46(3):601–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.050. PMID: 17826254.
22. Ellison D.W., Wood V.E. Trauma-related thoracic outlet syndrome. *J Hand Surg Br* 1994;19(4):424–6. DOI: 10.1016/0266-7681(94)90203-8. PMID: 7964090.
23. Dessureault-Dober I., Bronchti G., Bussi eres A. Diagnostic accuracy of clinical tests for neurogenic and vascular thoracic outlet syndrome: a systematic review. *J Manipulative Physiol Ther* 2018;41(9):789–99. DOI: 10.1016/j.jmpt.2018.02.007. PMID: 30871714.
24. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей. *Русский медицинский журнал* 2017;21:1548–52. [Pizova N.V. Clinic, diagnosis and therapy of some tunnel syndromes of the upper extremities. *Russkiy medicinskiy jurnal = Russian medical journal* 2017;21:1548–52. (In Russ.)].
25. Preston D.C. Compressive and entrapment neuropathies of the upper extremity. In: B. Katirji, H. Kaminski, D.C. Preston et al., editors. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Woburn (MA): Butterworth-Heinemann; 2002. P. 744–73.
26. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;14:282(2):153–8. DOI: jama.282.2.153. PMID: 10411196.
27. Burton C.L., Chen Y., Chesterton L.S., van der Windt D.A. Trends in the prevalence, incidence and surgical management of carpal tunnel syndrome between 1993 and 2013: an observational analysis of UK primary care records. *BMJ Open* 2018;8(6):e020166. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020166. PMID: 29921681.
28. Alfonso C., Jann S., Massa R. et al. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci* 2010;31:243–52. DOI: 10.1007/s10072-009-0213-9. PMID: 29921681.
29. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Карпальный туннельный синдром: основные вопросы диагностики, лечения и реабилитации (обзор). *Ульяновский медико-биологический журнал* 2016;2:91–5. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Carpal tunnel syndrome: the main issues of diagnosis, treatment and rehabilitation (review). *Ulyanovsk Biomedical Journal = Ul'yankovskii Mediko-Biologicheskii Zhurnal* 2016;2:91–5. (In Russ.)].
30. Padua L., Coraci D., Erra C. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2016;15:1273–84. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30231-9.
31. Keith M.W., Masear V., Chung K.C. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(10):2478–9. DOI: 10.2106/JBJS.I.00643.
32. Amirfeyz R., Clark D., Parsons B. et al. Clinical tests for carpal tunnel syndrome in contemporary practice. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131(4):471–4. DOI: 10.1007/s00402-010-1150-z. PMID: 20690027.
33. Almasi-Doghaee M., Boostani R., Saeedi M. et al. Carpal compression, Phalen's and Tinel's test: Which one is more suitable for carpal tunnel syndrome? *Iran J Neurol* 2016;15(3):173–4. PMID: 27648179.
34. Franklin G.M., Friedman A.S. Work-related carpal tunnel syndrome: diagnosis and treatment guideline. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015;26(3):523–37. DOI: 10.1016/j.pmr.2015.04.003. PMID: 26231963.
35. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л. и др. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013;7:20–6. [Nikitin S.S., Maslak A.A., Kurenkov A.L. et al. Features of the diagnosis of carpal tunnel syndrome using electromyography and ultrasound. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'moy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013;7:20–6. (In Russ.)].
36. Савицкая Н.Г., Павлов Э.В., Щербак-ова Н.И., Янкевич Д.С. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011;5(2):40–5. [Savickaya N.G., Pavlov E.V., Sh'erbakova N.I., Yankevich D.S. Electroneuromyography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'moy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2011;5(2):40–5. (In Russ.)].
37. Zyluk A., Walaszek I., Szlosser Z. Does ultrasonography contribute significantly to the diagnosis of carpal tunnel syndrome? *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2014;46(1):42–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363661. PMID: 24577807.
38. Van Eijk J.J., Groothuis J.T., van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: an update on diag-

- nosis, pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2016;53(3):337–50. DOI: 10.1002/mus.25008. PMID: 26662794.
39. Seror P. Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint Bone Spine* 2017;84(2):153–8. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.03.005. PMID: 27263426.
40. Van Alfen N., van Eijk J.J., Ennik T. et al. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting—a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10(5):e0128361. DOI: 10.1371/journal.pone.0128361. PMID: 26016482.
41. MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123(4):665–76. DOI:10.1093/brain/123.4.665. PMID: 10733998.
42. Van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(6):315–22. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.62. PMID: 21556032.
43. Kühlenbaumer G., Hannibal M.C., Nelis E. et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* 2005;37:1044–6. DOI:10.1038/ng1649. PMID: 16186812.
44. Van Alfen N., Hannibal M.C., Chance P.F. et al. Hereditary neuralgic amyotrophy. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. *Seattle (WA): University of Washington*; 1993–2016.
45. Van Alfen N., van Engelen B.G. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129:438–50. DOI: 10.1093/brain/awh722. PMID: 16371410.
46. Van Alfen N., van der Werf S.P., van Engelen B.G. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(3):435–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.08.216. PMID: 19254608.
47. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С., Спирин Н.Н. Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(1):24–31. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-24-31. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S., Spirin N.N. The phenomenon of focal peripheral nerve constriction: review of the literature. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):24–31. (In Russ.)].
48. Pan Y., Wang S., Zheng D. et al. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery* 2014;75(1):10–22. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000350. PMID: 24662504.
49. Wang Y., Liu T., Song L. et al. Spontaneous peripheral nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction in the upper extremity. *J Neurosurg* 2019;1–11. DOI: 10.3171/2018.8.JNS18419. PMID: 30611131.
50. Pan Y.W., Wang S., Tian G. et al. Typical brachial neuritis (Parsonage–Turner syndrome) with hourglass-like constrictions in the affected nerves. *J Hand Surg Am* 2011;36(7):1197–203. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.03.041. PMID: 21601996.
51. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. и др. Сонографические характеристики нетравматической фокальной констрикции нерва по типу «песочных часов». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(10):10–3. DOI: 10.17116/jnevro201811810110. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. et al. Sonographic characteristics of non-traumatic focal hourglass-like nerve constriction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova 2018;118(10):10–3. (In Russ.)].
52. Schmidt-Ott R., Schutter U., Simon J. et al. Incidence and costs of herpes zoster and postherpetic neuralgia in German adults aged ≥50 years: A prospective study. *J Infect* 2018;76(5):475–82. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.02.001. PMID: 29428228.
53. Salvetti A., Ferrari V., Garofalo R. et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged ≥50 years: A prospective study. *Prev Med Rep* 2019;14:100882. DOI: 10.1016/j.pmedr.2019.100882. PMID: 31193254.
54. Hong M.J., Kim Y.D., Cheong Y.K. et al. Epidemiology of Postherpetic Neuralgia in Korea: An Electronic Population Health Insurance System Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3304. DOI: 10.1097/MD.0000000000003304. PMID: 27057902.
55. Данилов А.Б. Постгерпетическая невралгия. *Manage Pain* 2018;2:55–7. [Danilov A.B. Postherpetic neuralgia. *Manage Pain* 2018;2:55–7. (In Russ.)].
56. Gershon A.A., Breuer J., Jeffrey I. et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;2(1):15016. DOI: 10.1038/nrdp.2015.16. PMID: 27188665.
57. Kennedy P.G.E., Gershon A.A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses* 2018;10(11):E609. DOI: 10.3390/v10110609. PMID: 30400213.
58. Harden R.N., Bruehl S., Perez R.S. et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest criteria”) for complex regional pain syndrome. *PAIn* 2010;150:268–74. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.030. PMID: 20493633.
59. Hernández-Porras B.C., Plancarte-Sánchez R., Alarcón-Barrios S., Sámano-García M. Complex regional pain syndrome: a review. *Cir Cir* 2017;85(4):366–74. DOI: 10.1016/j.circir.2016.11.004.
60. Birklein F., Dimova V. Complex regional pain syndrome – up-to-date. *Pain Rep* 2017;2(6):e624. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000624. PMID: 29392238.
61. De Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J. et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129(1–2):12–20. DOI:10.1016/j.pain.2006.09.008. PMID: 17084977.
62. Древалъ О.Н., Кузнецов А.В., Джинджихадзе Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. Ассоциация нейрохирургов России; 2015. С. 34. [Dreval’ O.N., Kuznetsov A.V., Dzhindzhikhadze R.S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and surgical treatment of injuries and diseases of the peripheral nervous system. Association of Neurosurgeons of Russia; 2015. P. 34. (In Russ.)].
63. Ho M., Lutz A.M. Tumors of peripheral nerves. *Radiologe* 2017;57(3):204–12. DOI: 10.1007/s00117-017-0215-1. PMID: 28188347.
64. Ogose A., Hotta T., Morita T. et al. Tumors of peripheral nerves: correlation of symptoms, clinical signs, imaging features, and histologic diagnosis. *Skeletal Radiol* 1999;28(4):183–8. DOI: 10.1007/s002560050498. PMID: 10384987.
65. Li C.S., Huang G.S., Wu H.D. et al. Differentiation of soft tissue benign and malignant peripheral nerve sheath tumors with magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 2008;32(2):121–7. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.05.006. PMID: 18313576.
66. Gerwin R.D. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25(2):341–55. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.01.011. PMID: 24787337.
67. Arcuni S.E. Rotator cuff pathology and subacromial impingement. *Nurse Pract* 2000;25(5):58,61,65–6. DOI: 10.1097/00006205-200025050-00005. PMID: 10826138.
68. Spargoli G. Supraspinatus tendon pathomechanics: a current concepts review. *Int J Sports Phys Ther* 2018;13(6):1083–94. DOI: 10.26603/ijsp.20181083. PMID: 30534473.
69. Goel R., Abzug J.M. De Quervain’s tenosynovitis: a review of the rehabilitative options. *Hand (NY)* 2015;10(1):1–5. DOI: 10.1007/s11552-014-9649-3. PMID: 25762881.
70. Skinner T.M. Intersection syndrome: the subtle squeak

- of an overused wrist. *J Am Board Fam Med* 2017;30(4):547–55.
DOI: 10.3122/jabfm.2017.04.170053.
PMID: 28720637.
71. Дзатеева Д.В., Титаренко И.В. Стенозирующий лигаментит пальцев кисти. *Вестник хирургии* 2005;6:82–4.
[Dzatceeva D.V. Titarenko I.V. Stenosing ligamentitis of fingers. *Vestnik Khirurgii* = *Herald of Surgery* 2005;6:82–4. (In Russ.)].
 72. Shiri R., Viikari-Juntura E., Varonen H., Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol* 2006;164(11):1065–74.
DOI:10.1093/aje/kwj325.
PMID: 16968862.
 73. Shiri R., Viikari-Juntura E. Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(1):43–57. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.013. PMID: 21663849.
 74. Tarpada S.P., Morris M.T., Lian J., Rashidi S. Current advances in the treatment of medial and lateral epicondylitis. *J Orthop* 2018;15(1):107–10.
DOI: 10.1016/j.jor.2018.01.040.
PMID: 29657450.
 75. Mehta V., Chowdhary V., Lin C. et al. Compartment syndrome of the hand: A case report and review of literature. *Radiol Case Rep* 2018;13(1):212–5.
DOI: 10.1016/j.radcr.2017.11.002.
PMID: 29487658.
 76. Somers T.J., Wren A.A., Shelby R.A. The context of pain in arthritis: self-efficacy for managing pain and other symptoms. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(6):50–8.
DOI: 10.1007/s11916-012-0298-3.
PMID: 23054977.
 77. Walsh D.A., Mc Williams D.F. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(6):509–17.
DOI: 10.1007/s11916-012-0303-x.
PMID: 23109051.
 78. Temprano K.K. A Review of Raynaud's disease. *Mo Med* 2016;113(2):123–6.
PMID: 27311222.
 79. Klein-Weigel P.F., Volz T.S., Richter J.G. Erythromelalgia. *Vasa* 2018;47(2):91–7.
DOI: 10.1024/0301-1526/a000675.
PMID: 29299961.
 80. Hussain M.A., Aljabri B., Al-Omran M. Vascular thoracic outlet syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28(1):151–7. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2015.10.008. PMID: 27568153.
 81. Aytekin E., Dogan Y.P., Okur S.C. et al. Differential diagnosis of a rare case of upper limb pain: Paget-Schroetter syndrome in a doner kebab chef. *J Phys Ther Sci* 2015;27(10):3333–5.
DOI: 10.1589/jpts.27.3333. PMID: 26644704.
 82. Kraaijpoel N., van Es N., Porreca E. et al. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: a review of the literature. *Thromb Res* 2017;156:54–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.035.
PMID: 28586697.
 83. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Алгоритмы диагностики: боль в грудной клетке. *Русский медицинский журнал* 2016;14:913–6. [Vertkin A.L., Topolyanskiy A.V. Diagnostic algorithms: chest pain. *Russkiy medicinskiy zhurnal* = *Russian medical journal* 2016;14:913–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

Д.А. Гришина: написание текста рукописи;

Н.А. Супонева: разработка дизайна исследования;

Н.В. Белова, Д.А. Грозова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстраций.

Authors' contributions

D.A. Grishina: manuscript writing;

N.A. Suponeva: research design development;

N.V. Belova, D.A. Grozova: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrations.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.А. Гришина/D.A. Grishina: <http://0000-0002-7924-3405>

Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <http://0000-0003-3956-6362>

Н.В. Белова/N.V. Belova: <http://0000-0003-0792-5332>

Д.А. Грозова/D.A. Grozova: <http://0000-0003-1453-2393>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.07.2019. **Принята к публикации:** 04.09.2019.

Article received: 08.07.2019. **Accepted for publication:** 04.09.2019.

Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии

С.В. Котов, О.П. Сидорова, Е.В. Бородатая

Кафедра неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 10

Контакты: Ольга Петровна Сидорова sidorovaop2008@rambler.ru

Введение. С появлением новых препаратов — аналогов метаболитов митохондрий актуальным становится широкое введение в практику методов исследования для оценки функции митохондрий у больных с неврологической патологией и другими заболеваниями.

Цель исследования — определить изменение внутриклеточной активности митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) при нервно-мышечных заболеваниях.

Материалы и методы. Обследовали 74 больных с нервно-мышечными заболеваниями. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), жирных кислот (α -глицерофосфатдегидрогеназа) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа). Для цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови использовали метод, предложенный A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова.

Результаты. Наибольшие изменения выявлены при миотонической дистрофии: статистически достоверное снижение среднего значения активности всех исследуемых ферментов ($p < 0,05$). При наследственной моторно-сенсорной нейропатии I типа снижена активность сукцинатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы ($p < 0,05$), при II типе — есть отклонения показателей активности митохондриальных ферментов, более выраженные по сравнению с I типом, но статистически не значимо ($p > 0,05$). У больных миастенией было отмечено снижение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы ($p < 0,05$). Средние значения показателей активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы были также снижены ($p > 0,05$). При миопатии Ландузи—Дежерина активность сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы были снижены, из них только для α -глицерофосфатдегидрогеназы $p < 0,05$. При анализе каждого случая в группах больных с исследуемой патологией было показано, что кроме пациентов с миотонической дистрофией, при которой у всех больных снижалась активность сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы, в остальных случаях у части больных исследуемая активность ферментов не изменялась.

Заключение. Существуют методы исследования этих метаболитов в плазме крови. Также исследуют активность митохондриальных ферментов. При нервно-мышечных заболеваниях имеются нарушения работы митохондрий. Следовательно, надо рассматривать таких пациентов и как «метаболических больных» и назначать им назначать метаболическую, антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: нервно-мышечные болезни, митохондрия, мышечная дистрофия, миопатия, наследственная моторно-сенсорная невропатия, миастения, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа

Для цитирования: Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии. Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):22–31.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-22-31

Mitochondrial disorders in neuromuscular pathology

S. V. Kotov, O. P. Sidorova, E. V. Borodataya

Department of Neurology, Moscow Regional Clinical Research Institute named M. F. Vladimirov;
Build. 10, 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

Introduction. With the advent of new drugs — analogues of mitochondrial metabolites, the widespread introduction into practice of research methods for assessing the function of mitochondria in patients with neurological pathology and other diseases becomes relevant.

Study aim. To determine the change in the intracellular activity of mitochondrial enzymes (succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase) in case of neuromuscular diseases.

Materials and methods. We examined 74 patients with neuromuscular diseases. The activity of 4 mitochondrial enzymes involved in carbohydrate metabolism (lactate dehydrogenase), amino acid metabolism (glutamate dehydrogenase), fatty acids (α -glycerophosphate dehydrogenase), and mitochondrial respiratory chain complex II (succinate dehydrogenase) was evaluated. For a cytochemical study of the activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes, the method proposed by A.G.E. Pearse as modified by R. P. Narcissos.

Results. The greatest changes were revealed in cases with myotonic dystrophy: statistically significant decreases in the average activity value of all studied enzymes ($p < 0.05$). In cases with hereditary motor-sensory neuropathy of type I the activity of succinate dehydrogenase and glutamate dehydrogenase is reduced ($p < 0.05$), in cases with type II there are deviations in the activity indicators of mitochondrial enzymes,

more pronounced compared with type I, but not statistically significant ($p > 0.05$). In patients with myasthenia gravis, a decrease in the activity of α -glycerophosphate dehydrogenase and glutamate dehydrogenase ($p < 0.05$) was noted. Average values of succinate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activity indicators were also reduced ($p > 0.05$). In cases with Landusi-Dejerine myopathy the activity of succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase and glutamate dehydrogenase were reduced, of which only for α -glycerophosphate dehydrogenase $p < 0.05$. In the analysis of each case in groups of patients with the studied pathology, it was shown that in addition to patients with myotonic dystrophy, in which all patients decreased the activity of succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase and glutamate dehydrogenase, in other cases, in some patients, the studied enzyme activity did not change.

Conclusion. There are methods for studying these metabolites in plasma. The activity of mitochondrial enzymes is also examined. In cases with neuromuscular diseases, there are violations of the mitochondria. Therefore, it is necessary to consider such patients as metabolic patients and prescribe metabolic, antioxidant therapy to them.

Key words: neuromuscular diseases, mitochondria, muscular dystrophy, myopathy, hereditary motor-sensory neuropathy, myasthenia gravis, succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase

For citation: Kotov S.V., Sidorova O.P., Borodataya E.V. Mitochondrial disorders in neuromuscular pathology. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular diseases 2019;9(3):22–31.

Введение

В последнее время в связи с появлением новых препаратов, улучшающих функцию митохондрий, становится актуальным исследование патологии митохондрий при неврологических заболеваниях, в том числе наследственных [1–9]. Наряду с заболеваниями, наследуемых по материнскому типу, когда измененный генетический материал передается от матери с митохондриями, нарушение их функции выявляют и при старении, наследственные неврологических заболеваний, наследуемых другими способами: атаксия Фридрейха, мышечная дистрофия Дюшенна, спинальные мышечные атрофии, наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) [10–13].

Митохондрии являются энергетическими станциями клеток. В них протекает огромное количество процессов. Можно выделить 4 основных типа обмена:

- 1) перенос электронов в цикле дыхательной цепи;
- 2) жировой обмен, в котором участвует карнитин;
- 3) аминокислотный обмен;
- 4) углеводный обмен.

Существует 5 комплексов митохондриальной электронной транспортной цепи [14]:

- Комплекс I (Восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида (НАДН): убихинон-оксидоредуктаза).
- Комплекс II (сукцинат (янтарная кислота): убихинон оксидоредуктаза).
- Комплекс III (убихинол: ферроцитохром с-оксидоредуктаза или цитохром-bc-комплекс).
- Комплекс IV (ферроцитохром с: кислород оксидоредуктаза или цитохром с-оксидаза).
- Комплекс V (синтез аденозинтрифосфата).

Оценка функции митохондрий проводится различными методами. V.N. Sure и соавт. предложили метод измерения дыхательных параметров митохондрий в свежее выделенных микрососудах из головного мозга мыши *ex vivo* с использованием анализатора Seahorse XFe24 [15]. Возможны исследование цитохрома С,

уровня лактата [16], определение активности митохондриальных ферментов (глутаматдегидрогеназы (ГДГ)) [17], изучение I, II, III, IV комплексов дыхательной цепи митохондрий, потребления кислорода, трансмембранного потенциала, синтеза аденозинтрифосфата [18]. Используют колориметрический анализ оксидоредуктазы в дыхательной цепи митохондрий [19], изучают митохондриальный мембранный потенциал [20]. В фибробластах возможно определение активности ферментов дыхательной цепи (сукцинат-коэнзим-Q-редуктазы, II комплекса, уровня коэнзима Q_{10} , ферментов биосинтеза CoQ10, а именно COQ5 и COQ7) [21]. Также применяют цитохимический метод исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови [22], который позволяет определить количество окрашенных гранул (продукт реакции дегидрогеназ митохондрий) в клетках, характеристики этих гранул, провести исследование цитоморфоденситометрических показателей митохондриальной активности лимфоцитов (активность объединенных митохондрий (кластеров), общий продукт реакции в отдельных митохондриях и т.д. С помощью этого метода можно определять среднюю активность ферментов, коэффициент ассиметрии, коэффициент вариации и другие показатели. Преимущество метода в том, что активность фермента исследуется внутриклеточно.

При оценке активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) возможно применение спектрофотометрического метода [23]. Для оценки активности ГДГ применяют количественный гистохимический метод [24]. Исследование СДГ проводили при митохондриальной миопатии [25]. G. Kollberg и соавт. исследовали активность СДГ при рабдомиолизе [26].

В связи с появлением энерготропных препаратов — аналогов природных веществ, участвующих в метаболизме митохондрий, актуальным является поиск и применение методик для оценки функции митохондрий, определения показаний к применению этих препаратов.

Для коррекции функции дыхательной цепи митохондрий в настоящее время существуют препараты янтарной кислоты (II комплекс), коэнзима Q_{10} (III комплекс), цитохром С (IV комплекс). Во II комплексе дыхательной цепи участвует фермент СДГ, определение активности которого позволяет принять решение о необходимости назначения препаратов, которые компенсируют эти нарушения. К ним относятся препараты янтарной кислоты, которые не назначают на продолжительный срок. Поэтому для длительного применения используют препараты коэнзима Q_{10} , которые производят в форме для приема внутрь, что позволяет применять их самостоятельно в домашних условиях. Кудесан и кудевита представляют собой молекулу убихинона (коэнзима Q_{10}), которая плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. А идебенон (коэнзима Q_6) — синтетический аналог убихинона. Он имеет меньшую боковую цепь, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, и может быть назначен пациентам с нервно-мышечной патологией, обусловленной поражением передних рогов спинного мозга (спинальные мышечные атрофии). Для коррекции нарушений жирового обмена митохондрий имеются препараты карнитина, который участвует в жировом обмене митохондрий и осуществляет перенос жирных кислот внутрь органеллы. Для определения показаний к его назначению может быть использовано определение карнитина в крови методом tandemной масс-спектрометрии. Также о необходимости назначения препаратов карнитина можно косвенно судить по активности фермента α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) в лимфоцитах крови, играющего большую роль в биосинтезе липидов в митохондриях. Для этого используют метод цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, предложенный A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова [22].

При нервно-мышечных болезнях возможно вторичное нарушение углеводного обмена (анаэробный гликолиз), которое, возможно, является следствием нарушения окислительного фосфорилирования (нарушение в цикле дыхательной цепи митохондрий). В этих условиях глюкоза превращается в молочную кислоту, которая накапливается в клетках крови. О наличии анаэробного гликолиза можно судить по увеличению уровня лактата в крови и активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая катализирует превращение лактата в пируват. Для коррекции этих нарушений существуют препараты — димефосфон, дихлорацетат, карнозин. Для определения уровня лактата в крови используют калориметрический тест, жидкостную хроматографию, комплексометрическое титрование. Однако предпочтительными являются ферментативные методы, основанные на каталитическом действии ферментов лактатоксидазы и ЛДГ. Это простые способы, однако они обеспечивают самую

высокую специфичность и точность. Для исследования активности ЛДГ применяют оптический тест Варбурга, калориметрические методы (реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином (метод Севела—Товарека), энзим-электрофорез. Для коррекции нарушений функции митохондрий применяют с успехом препараты, в состав которых входят вещества, участвующие в тканевом дыхании, в комплексах дыхательной цепи митохондрий [27–31]. Проанализирована эффективность идебенона при миопатии Дюшенна [32, 33].

Таким образом, выявление митохондриальных нарушений у больных, в том числе с нервно-мышечной патологией, актуально ввиду появления препаратов, улучшающих функцию митохондрий. Для определения показаний к их назначению важно использование методов оценки митохондриальных нарушений.

Цель исследования — определить изменение внутриклеточной активности митохондриальных ферментов (СДГ, α -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ) при нервно-мышечных заболеваниях.

Материалы и методы

Обследовали 74 больных с нервно-мышечными заболеваниями. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (ЛДГ), обмене аминокислот (ГДГ), жирных кислот (α -ГФДГ) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (СДГ).

Для цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови использовали метод, предложенный A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова [22].

Использовали химические реактивы: фиксаторы для мазков крови (ацето-трилон), цитохимические наборы для определения активности дегидрогеназ (ООО НПП «Поликом»), краситель для окрашивания ядер (метиленовый зеленый).

Оборудование: бинокулярный микроскоп (увеличение не менее $\times 10^{40}$), оснащенный объективом с водной иммерсией, водяной термостат, обеспечивающий поддержание температуры с точностью до 0,1 °C, рН-метр.

Метод количественного цитохимического определения активности ферментов в клетках периферической крови (постановка реакций)

Реакции проводятся на мазках крови, приготовленных на обезжиренных предметных стеклах. Мазки высушивают на воздухе при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Постановка реакции включает 3 этапа: фиксацию мазков, реакцию для выявления активности ферментов, докраску ядер.

Фиксация препаратов проводится в 60 % растворе ацетона, насыщенном трилоном Б при рН 5,2–5,4 при комнатной температуре в течение 30–40 с (для лимфоцитов). После фиксации препараты промывают дистиллированной водой и высушивают при комнатной

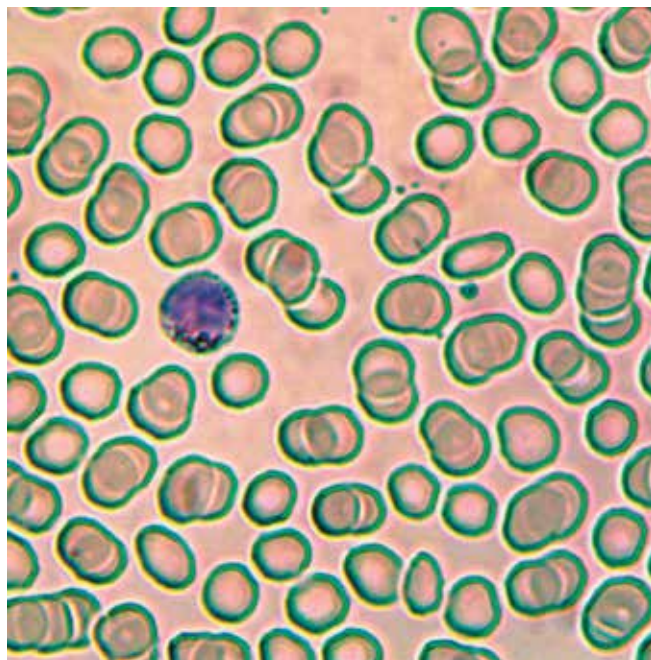


Рис. 1. Микроскопия мазка крови ($\times 600$): выявление активности α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах количественным цитохимическим методом; темные гранулы по периферии клетки — продукт реакции

Fig. 1. Blood smear microscopy ($\times 600$): detection of the activity of α -glycerophosphate dehydrogenase in lymphocytes by a quantitative cytochemical method; dark granules around the periphery of the cell — a reaction product

температуре на воздухе. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг п-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, специфический субстрат для определенного фермента. Реакция проводится при pH 7,3 и температуре 37 °C в течение 60 мин в водном термостате. После инкубации мазки промывают водой и погружают в насыщенный раствор метилового зеленого (ядерного красителя) на 15–20 с, после чего мазки вновь промывают и высушивают при комнатной температуре на воздухе.

Готовые мазки микроскопируются под водной иммерсией на микроскопе Микмед-6. Об активности фермента в клетке судят по количеству темно-фиолетовых гранул формазана, образовавшихся в процессе восстановления п-нитротетразолия фиолетового. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов вручную подсчитывают количество гранул в 30–100 клетках (рис. 1). Ферментативная активность при использовании этого метода выражали в гранулах/лимфоцитах (количество гранул на лимфоцит), что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции — формазана.

Статистический анализ. Определяли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку, медиану и доверительный интервал медианы. Для определения достоверности отличий показателей у больных с контрольной группой использовали t-критерий Стьюдента. При малых выборках применяли непараметрический

критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Статистически значимым считалось отличие при $p < 0,05$.

Результаты

Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии

Наследственная моторно-сенсорная невропатия.

Обследовано 12 больных с I типом и 15 — со II типом заболевания. Диагноз основывался на данных клинического, электронейромиографического, генеалогического исследований. Из них у 2 обследованных с НМСН I типа определена дупликация экзонов 2–5 генов *PMP* в гетерозиготном состоянии на хромосоме 17p11.2-p12 (локус ШМТ IA). У 1 больного в гене Шарко—Мари—Тута *IX GJB1* выявлен патогенный вариант C.295C>T (р. GLN99*) в гетерозиготном состоянии. В остальных случаях мутации не идентифицированы. У больных с НМСН II типа мутации в генах НМСН не выявлены.

У больных с НМСН I типа выявлено снижение среднего показателя активности СДГ ($p < 0,05$) (см. рис. 1). В этой группе больных показатель варьировал от 14,8 гр/лимфоцит (снижение активности фермента), до 21,7 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение активности фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий). Средний показатель активности фермента α -ГФДГ был снижен, но статистически незначимо. Он варьировал от 5,3 до 8,8 гр/лимфоцит. Средний показатель активности ГДГ был снижен по сравнению с контрольными данными ($p < 0,05$). В этой группе больных он варьировал от 5,3 до 10,4 гр/лимфоцит. Средний показатель активности ЛДГ не отличался от контрольных данных и варьировал от 10,7 до 22,3 гр/лимфоцит.

Результаты активности ферментов у 15 больных с НМСН II типа были статистически недостоверны: средний показатель активности СДГ был несколько ниже контрольных данных ($p > 0,05$). Показатель варьировал от 16,7 (снижение активности фермента) до 23,2 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение активности фермента). Среднее значение активности α -ГФДГ в группе больных было снижено ($p > 0,05$). Показатель у больных варьировал от 3,5 (значительное снижение) до 11,1 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение). Среднее значение показателя ГДГ было несколько снижено по сравнению с контрольными данными ($p > 0,05$). Показатель варьировал от 10,9 (снижение) до 21,4 гр/лимфоцит (повышение).

При сравнении групп больных с НМСН I и II типов можно отметить более выраженные изменения показателей у больных с НМСН I типа.

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД, миопатия Ландузи—Дежерины). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Описано 2 типа болезни, оба имеют одинаковые симптомы заболевания и различаются по генетической причине.

ЛЛПМД обусловлена изменением в области конца длинного плеча хромосомы 4 (регион D4Z4). Этот регион состоит в норме из 11–100 повторяющихся сегментов. Вся область D4Z4 обычно гиперметилирована. Добавление метильных групп отключает («заставляет замолчать») гены, поэтому в гиперметилированных участках ДНК меньше включенных (активных) генов. При заболевании область D4Z4 гипометилирована. При ЛЛПМД I типа гипометилирование возникает из-за укорочения области D4Z4, которая содержит от 1 до 10 повторов вместо обычных 11–100 повторов. При ЛЛПМД II типа гипометилирование чаще всего возникает из-за мутаций в гене *SMCHD1*, который

отвечает за предоставление инструкции для получения белка, который обычно гиперметилирует область D4Z4. Но примерно 20 % людей с ЛЛПМД II типа не имеют мутации в гене *SMCHD1*, и причина гипометилирования неясна. Обследовано 15 больных. Диагноз был установлен на основании клинических генеалогических, электромиографических данных, повышения уровня креатинфосфокиназы в крови. Молекулярно-генетических нарушений выявлено не было в связи со сложностями проведения исследования. Средние значения активности митохондриальных ферментов СДГ, α -ГФДГ и ГДГ были снижены (рис. 2). При этом активность α -ГФДГ была снижена у больных

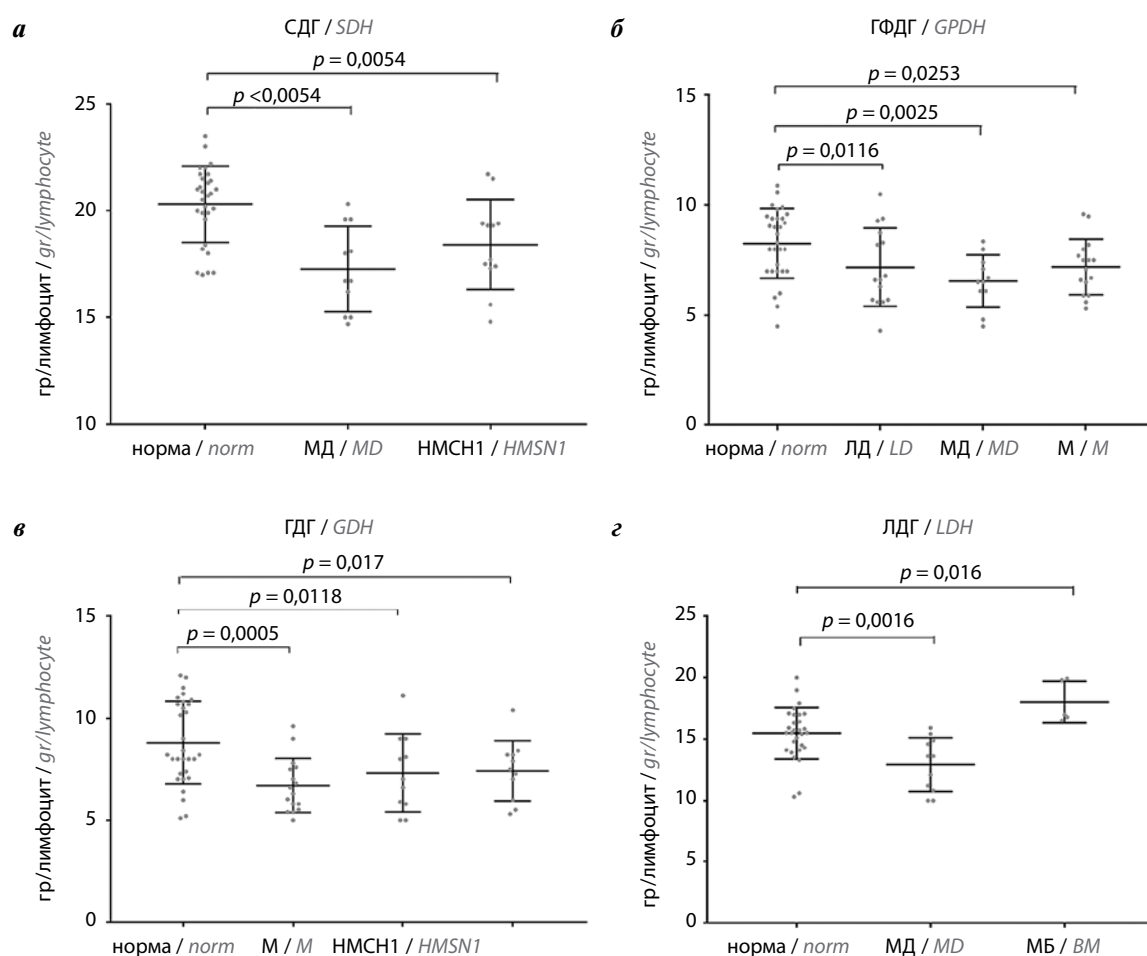


Рис. 2. Цитохимическая активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови: а – сукцинатдегидрогеназа (СДГ); б – α -глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ); в – глутаматдегидрогеназа (ГДГ); г – лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Ось ординат – цитохимическая активность лимфоцитов периферической крови (количество гранул/лимфоцит). Ось абсцисс – обследуемые группы: норма ($n = 30$), МД – миотоническая дистрофия ($n = 11$), HMSN I – наследственная моторно-сенсорная невропатия I типа ($n = 12$), МБ – миопатия Беккера ($n = 5$), ЛД – лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (миопатия Ландузи-Дежерина) ($n = 15$), М – миастения ($n = 16$); точки – пациенты и обследуемые в контрольной группе здоровых лиц; вертикальная черта – шкала, на которой горизонтальными чертами отмечены медиана (посередине) и ее доверительный интервал; p – показатель достоверности различий медиан

Fig. 2. Cytochemical activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes: а – succinate dehydrogenase (SDH); б – α -glycerophosphate dehydrogenase (α -GPDH); в – glutamate dehydrogenase (GDH); г – lactate dehydrogenase (LDH). The ordinate axis – the cytochemical activity of peripheral blood lymphocytes (number of granules/lymphocyte); the abscissa axis – the examined groups: norm ($n = 30$), MD – myotonic dystrophy ($n = 11$), HMSN I – hereditary motor-sensory neuropathy type I ($n = 12$), BM – Becker myopathy ($n = 5$), LD – facial-scapular-brachial muscular dystrophy (Landusi–Dejerine myopathy) ($n = 15$), M – myasthenia gravis ($n = 16$); points – patients and subjects in the control group of healthy individuals; vertical line – a scale on which horizontal lines mark the median (in the middle) and its confidence interval; p – indicator of the significance of differences in medians

($7,18 \pm 0,46$ гр/лимфоцит) и в контрольной группе ($8,25 \pm 0,288$ гр/лимфоцит) ($p < 0,05$). Изменение активности митохондриальных ферментов отмечалось не у всех больных. У 2 больных активность СДГ и ГДГ не была изменена. У 3 активность α -ГФДГ была в пределах нормальных значений. Среднее значение показателя активности ЛДГ было повышено ($p > 0,05$).

Миотоническая дистрофия. Обследовано 11 больных миотонической дистрофией I типа, обусловленной мутацией в гене *DPMK*. Средние значения показателей активности митохондриальных ферментов СДГ, α -ГФДГ, ГДГ и ЛДГ были снижены ($p < 0,05$) (см. рис. 2). Также было снижение показателей активности митохондриальных ферментов СДГ и α -ГФДГ у всех обследованных больных. Активность этих ферментов была в пределах нормальных значений у 1 больного, а ЛДГ — у 7.

Миопатия Беккера. Ген *DMD* расположен в локусе Хр21.2. Тип наследования Х-сцепленный, рецессивный. Обследовано 5 больных. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Средние значения медианы активности митохондриальных ферментов СДГ, α -ГФДГ, ГДГ ($p > 0,05$). Средний показатель медианы активности ЛДГ повышен ($17,0$ гр/лимфоцит) у больных и ($15,5$ гр/лимфоцит) в контрольной группе ($p < 0,05$). У всех больных показатели активности СДГ были изменены (в 2 случаях активность снижена и в 3 — компенсаторно повышена). Активность α -ГФДГ была снижена у 3 больных и у 2 — в пределах нормальных значений. Уровень лактата в крови исследовали у 4 больных: в 3 случаях он был повышен от 3 до $4,6$ ммоль/л, а в 1 — в пределах нормальных значений. При максимальном повышении уровня лактата в крови отмечалось самое выраженное снижение показателя СДГ (на 15 %). Также в этом случае был снижен показатель α -ГФДГ (на 44 %) и ГДГ (на 21 %). Уровень внутриклеточной активности ЛДГ у него был в пределах нормы. У остальных 2 больных с повышением уровня лактата в крови наблюдалось компенсаторное повышение активности СДГ (на 12,1 % при уровне лактата в крови $3,8$ ммоль/л; на 3,8 % при уровне лактата — $3,0$ ммоль/л). У 1 из этих больных активность α -ГФДГ была снижена на 26,7 %, а у другого — в пределах нормы. Активность ГДГ у одного из этих больных была снижена на 33,3 %, у другого — в пределах нормы. Внутриклеточная активность ЛДГ в одном случае была в пределах нормальных значений, в другом — повышена на 16,5 %. После нагрузки углеводами показатель снижался у всех обследованных больных, но не достигал нормальных значений.

Миастения. Заболевание обусловлено образованием аутоантител к рецепторам ацетилхолина и нарушением нервно-мышечной проводимости, приводящей к слабости и патологической утомляемости. Обследовано 16 взрослых больных миастенией. Средний показатель активности СДГ у больных был ниже, чем в контрольной группе ($p > 0,05$). У части больных отмечалось снижение активности фермента, у других — компен-

саторное повышение. Средний показатель активности α -ГФДГ был достоверно у больных миастенией (см. рис. 2б). Он варьировал от 5,6 (снижение) до 9,6 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение). Средний показатель активности ГДГ был ниже в группе больных миастенией по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). У больных он варьировал от 5,0 (снижение активности) до 9,6 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение). Среднее значение показателя активности ЛДГ были несколько ниже по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Показатель варьировал от 8,0 (снижение активности фермента) до 23,6 гр/лимфоцит (компенсаторное повышение). Таким образом, при миастении выявлены нарушения метаболизма в митохондриях. Отмечено как компенсаторное повышение активности ферментов, так и снижение их активности, свидетельствующее о декомпенсации сохранения нормального метаболизма. Определение активности ферментов митохондриального обмена может быть использовано при назначении энерготропных препаратов с различной точкой их приложения, а также для контроля и коррекции дозы препарата.

Обсуждение

Таким образом, было проведено цитохимическое исследование активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови при различных формах нервно-мышечной патологии. Наибольшие изменения выявлены при миотонической дистрофии. Отмечено статистически достоверное снижение среднего значения активности всех исследуемых ферментов — СДГ, α -ГФДГ, ГДГ, ЛДГ ($p < 0,05$). При НМСН I типа статистически значимо снижена активность СДГ и ГДГ. При НМСН I типа отклонения активности митохондриальных ферментов более выраженные по сравнению с НМСН II типа. У больных миастенией было отмечено статистически достоверное снижение активности α -ГФДГ и ГДГ. При миопатии Ландузи—Дежерина показатели активности СДГ, α -ГФДГ и ГДГ были снижены, из них для α -ГФДГ статистически значимо.

При анализе каждого случая в группах больных с исследуемой патологией было показано, что, кроме пациентов с миотонической дистрофией, при которой у всех больных снижалась активность СДГ, α -ГФДГ и ГДГ, в остальных случаях у части больных исследуемая активность ферментов не была изменена.

Изменение активности СДГ свидетельствует о нарушении в дыхательной цепи митохондрий [34–36]. Отмечается как компенсаторное повышение активности фермента, так и снижение его активности. При миастении изменение активности СДГ обусловлено, вероятно, гипоксией у больных из-за слабости дыхательной мускулатуры. При наследственных нервно-мышечных заболеваниях, не являющихся первично-митохондриальными заболеваниями, изменение активности СДГ,

вероятно, связано со вторичным нарушением функции митохондрий. У всех обследуемых больных с миотонической дистрофией выявлено изменение активности СДГ. При остальных формах нервно-мышечной патологии изменение активности СДГ было выявлено не у всех больных. Поэтому возможно использование цитохимического метода для оценки активности СДГ при назначении энерготропных препаратов, влияющих на дыхательную цепь митохондрий.

При снижении показателя СДГ необходимо назначать для длительного лечения препараты коэнзима Q_{10} в дозе не менее 90 мг/сут при суточной потребности 500 мг. При отсутствии нормализации показателя активности СДГ доза препарата может быть повышена. При компенсаторном повышении активности фермента СДГ также желательно назначать препарат коэнзима Q_{10} , чтобы не было истощения функции II комплекса дыхательной цепи митохондрий, но, возможно, в меньшей дозировке.

В исследовании были выявлены нарушения в жировом обмене митохондрий при нервно-мышечной патологии, о чем свидетельствовало изменение активности α -ГФДГ, которая участвует в различных видах обмена в митохондриях и в жировом в том числе. В жировом обмене митохондрий принимает участие карнитин. Он осуществляет перенос жирных кислот через мембрану митохондрий. Поэтому препараты карнитина могут быть использованы для коррекции нарушения жирового обмена митохондрий. Наиболее выраженное снижение активности α -ГФДГ выявлено при миотонической дистрофии. Также изменение активности α -ГФДГ выявляется при других формах нервно-мышечной патологии. Эти изменения определялись не у каждого больного. Используемый цитохимический метод позволяет выявлять нарушения в жировом обмене митохондрий и учитывать эти данные при назначении препарата карнитина. Снижение активности фермента свидетельствует о декомпенсации его работы, снижении метаболизма. Назначение карнитина будет способствовать поступлению жирных кислот в клетку и активации метаболизма жирных кислот.

Нарушение аминокислотного обмена оценивали по определению активности ГДГ. Наибольшие изменения были выявлены при пояснично-конечностной миопатии, миастении, миотонической дистрофии.

При исследовании активности ЛДГ выявлено статистически значимое повышение ее активности при наследственной моторно-сенсорной невропатии.

Полученные данные свидетельствуют о наличии митохондриальных нарушений при исследуемых нервно-мышечных заболеваниях и обоснованности назначения энерготропной терапии. Д.В. Влодавец и соавт. [37] сообщили о клиническом улучшении и об увеличении активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови при миопатиях при назначении препаратов коэнзима Q_{10} и карнитина, янтарной кислоты.

В дыхательной цепи митохондрий осуществляется передача электронов от НАДФ к коэнзиму Q_{10} (I комплекс), от янтарной кислоты к коэнзиму Q_{10} (II комплекс), от коэнзима Q_{10} к цитохрому C (III комплекс) и от цитохрома C к молекуле кислорода (IV комплекс). От всех комплексов дыхательной цепи электроны передаются для образования молекулы аденозинтрифосфата (V комплекс). Исследование активности СДГ (II комплекс дыхательной цепи) позволяет косвенно оценить уровень экспрессии генов биогенеза мтДНК и митохондриальной массы, определить показания к назначению препаратов коэнзима Q_{10} . При нарушении функции II комплекса дыхательной цепи митохондрий назначают препараты янтарной кислоты. Но они используются для коротких курсов лечения. Для длительного применения используют препараты коэнзима Q_{10} . А также идебенон, который имеет короткую боковую цепь и проникает через гематоэнцефалический барьер, что важно учитывать у больных со спинальной амиотрофией.

При изменении показателя активности α -ГФДГ возможно назначение препаратов карнитина. Однако следует учитывать, что при сниженном уровне бета-окисления в митохондриях, дополнительная доставка жирных кислот (что делает карнитин) только усугубит митохондриальные нарушения в цикле бета-окисления. Карнитин улучшает доставку жирных кислот через митохондриальную мембрану. Но следует учитывать, что она не всегда может быть нарушена. Возможно, целесообразно применение милдроната, который тормозит перенос жирных кислот и позволяет облегчить нагрузку на данный метаболический путь в митохондриях.

Изменение уровня ЛДГ может быть показанием для назначения карнозина, который повышает работоспособность мышцы из-за нормализации рН крови при нарушении метаболизма лактата. Карнозин оказывает благоприятное воздействие на гликолиз, окислительное фосфорилирование, увеличивает образование аденозинтрифосфата [38–40]. Карнозин оказывает положительное воздействие при экспериментальном инсульте у крыс, уменьшая зону ишемической полутени. Таким образом, учитывая, что инсульт — это острая ишемия, при котором блокируется I комплекс дыхательной цепи и начинает активно компенсаторно работать II комплекс, что приводит к дальнейшему его истощению, и то, что карнозин оказывает положительное действие при этом, по-видимому, изменение активности СДГ тоже является показанием к назначению карнозина. Учитывая то, что α -ГФДГ участвует в различных видах обмена митохондрий (жирового и др.), изменение ее активности тоже может служить показанием к назначению карнозина. Л.П. Гринию сообщила о положительном эффекте карнозина при наследственной нервно-мышечной патологии [41].

В связи с появлением новых препаратов, аналогов метаболитов митохондрий, актуальным становится применение методов исследования для оценки функции митохондрий у больных с неврологической патологией и другими заболеваниями.

Существуют методы исследования этих метаболитов в плазме крови. Также исследуют активность митохондриальных ферментов. Вероятно, комплексное применение этих методов является наиболее успешным в выборе

энерготропных препаратов у больных и контроле лечения больных наряду с оценкой клинического состояния.

Заключение

При нервно-мышечных заболеваниях имеются нарушения работы митохондрий. Следовательно, надо рассматривать таких пациентов и как метаболических больных и назначать метаболическую, антиоксидантную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Afshin-Majd S., Bashiri K., Kiasalari Z. et al. Acetyl-L-carnitine protects dopaminergic nigrostriatal pathway in 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in the rat. *Biomed Pharmacother* 2017;89:1–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.007. PMID: 28199883.
2. Yoritaka A., Kawajiri S., Yamamoto Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(8):911–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.022. PMID: 26054881.
3. Li Z., Wang P., Yu Z. et al. The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2015;73(3–4):205–11. DOI: 10.1159/000377676. PMID: 25792086.
4. Joshi A.U., Ebert A.E., Haileselassie B., Mochly-Rosen D. Drp1/Fis1-mediated mitochondrial fragmentation leads to lysosomal dysfunction in cardiac models of Huntington's disease. *J Mol Cell Cardiol* 2019;127:125–33. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.12.004.
5. Zhou Z., Austin G.L., Young L.E.A. et al. Mitochondrial metabolism in major neurological diseases. *Cells* 2018;23(12):pii: E229. DOI: 10.3390/cells7120229. Review. PMID: 30477120.
6. Gautam M., Jara J.H., Kocak N. et al. Mitochondria, ER, and nuclear membrane defects reveal early mechanisms for upper motor neuron vulnerability with respect to TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 2019;137(1):47–69. DOI: 10.1007/s00401-018-1934-8. PMID: 30450515.
7. Lu M.H., Zhao X.Y., Yao P.P., Xu D.E., Ma Q.H. The Mitochondrion: A Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull* 2018;34(6):1127–30. DOI: 10.1007/s12264-018-0310-y.
8. Civate G., Dagan S.A., Cerutti R. et al. Rapamycin rescues mitochondrial myopathy via coordinated activation of autophagy and lysosomal biogenesis. *EMBO Mol Med* 2018;10(11):pii:e8799. DOI: 10.15252/emmm.201708799. PMID: 30309855.
9. Van Giau V., An S.S.A., Hulme J.P. Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2018;395:62–70. DOI: 10.1016/j.jns.2018.09.033. PMID: 30292965.
10. Ranganathan S., Harmison G.G., Meyertholen K. et al. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2009;18(1):27–42. DOI: 10.1093/hmg/ddv561. PMID: 29931346.
11. McClelland C., Manousakis G., Lee M.S. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(6):53. DOI: 10.1007/s11910-016-0652-7. PMID: 29938308.
12. Santacatterina F., Chamorro M., de Arenas C.N. et al. Quantitative analysis of proteins of metabolism by reverse phase protein microarrays identifies potential biomarkers of rare neuromuscular diseases. *J Transl Med* 2015;13:65. DOI: 10.1186/s12967-016-0904-y. PMID: 29929550.
13. Singh I., Faruq M., Padma M.V. et al. Investigation of mitochondrial DNA variations among Indian Friedreich's ataxia (FRDA) patients. *Mitochondrion* 2015;25:1–5. DOI: 10.1016/j.mito.2015.06.004. PMID: 26321457.
14. Clarke J.T. A clinical guide to inherited metabolic disease. Cambridge: University press, 2010. P. 338. DOI: 10.1017/CBO9780511544682.
15. Sure V.N., Sakamuri S.S.V.P., Sperling J.A. et al. A novel high-throughput assay for respiration in isolated brain microvessels reveals impaired mitochondrial function in the aged mice. *Geroscience* 2018;40(4):365–75. DOI: 10.1007/s11357-018-0037-8. PMID: 30074132.
16. Donnino M.W., Liu X., Andersen L. et al. Characterization of mitochondrial injury after cardiac arrest (COMICA). *Resuscitation* 2017;113:56–62. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.029. PMID: 28126408.
17. Kim A.Y., Jeong K.H., Lee J.H. et al. Glutamate dehydrogenase as a neuro-protective target against brain ischemia and reperfusion. *Neuroscience* 2017;340:487–500. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.007. PMID: 27845178.
18. Orozco-Ibarra M., García-Morales J., Calvo-Silva F.J. et al. Striatal mitochondria response to 3-nitropropionic acid and fish oil treatment. *Nutr Neurosci* 2018;21(2):132–42. DOI: 10.1080/1028415X.2016.1237074. PMID: 27682807.
19. Ahmed Alamoudi W., Ahmad F., Acharya S. et al. A simplified colorimetric method for rapid detection of cell viability and toxicity in adherent cell culture systems. *J BUON* 2018;23(5):1505–13. PMID: 30570879.
20. Qadri R., Namdeo M., Behari M. et al. Alterations in mitochondrial membrane potential in peripheral blood mononuclear cells in Parkinson's disease: potential for a novel biomarker. *Restor Neurol Neurosci* 2018;36(6):719–27. DOI: 10.3233/RNN-180852. PMID: 30282380.
21. Monzio C.G., Kleiner G., Bordon A. et al. Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of multiple system atrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(12):3588–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018. PMID: 30254015.
22. Курбатова О.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2014;69(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v72i3. [Kurbatova O.V., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S. et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen disease. *Vestnik rossyskoy akademii edicinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014;69(7–8):78–84. (In Russ.).]
23. Jones A.J., Hirst J. A spectrophotometric coupled enzyme assay to measure the activity of succinate dehydrogenase.

- Anal Biochem 2013;442(1):19–23.
DOI: 10.1016/j.ab.2013.07.018.
PMID:23886887.
24. Botman D., Tigchelaar W., Van Noorden C.J. Determination of glutamate dehydrogenase activity and its kinetics in mouse tissues using metabolic mapping (quantitative enzyme histochemistry). *J Histochem Cytochem* 2014;62(11): 802–12.
DOI: 10.1369/0022155414549071.
PMID: 25124006.
 25. Gao M., Liu W., Chen Y., Zhang W. Cytochrome oxidase and succinate dehydrogenase double staining method in mitochondrial myopathy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2015;44(3):208–9.
PMID: 2626876.
 26. Kollberg G., Melberg A., Holme E., Oldfors A. Transient restoration of succinate dehydrogenase activity after rhabdomyolysis in iron-sulphur cluster deficiency myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011;21(2):115–20.
DOI: 10.1016/j.nmd.2010.11.010.
PMID: 21196119.
 27. Gimenes A.C., Bravo D.M., Nápolis L.M. et al. Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(4):354–62.
DOI: 10.1590/1414-431X20165247.
PMID: 9924138.
 28. Nicolson G.L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Altern Ther Health Med* 2014;20(1):18–25.
DOI: 10.2307/2700127. PMID: 29859509.
 29. Kato K., Mizota T., Hirota K., Fukuda K. Successful perioperative management of a patient with primary systemic carnitine deficiency: a case report. *J Anesth* 2013;27(1):141–2.
DOI:10.1093/bja/ael103.
PMID: 29938387.
 30. Han L.S., Ye J., Qiu W.J. et al. Primary carnitine deficiency in 17 patients: diagnosis, treatment and follow up. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50(6):405–9.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.
PMID: 29902860.
 31. LoMauro A., D'Angelo M.G., Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1475–88.
DOI: 10.2147/TCRM.S87876.
PMID: 29928125.
 32. Mercuri E., Muntoni F. Efficacy of idebenone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 2015;385(9979):1704–6.
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
PMID: 29937195.
 33. Buyse G.M., Voit T., Schara U. et al. DELOS Study Group. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9979):1748–57.
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
PMID: 29937195.
 34. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1A при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017;164(9):273–9. [Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. The role of succinate in the regulation of urgent expression of HIF-1A in hypoxia. *B'yulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2017;164(9):273–9. (In Russ.)].
 35. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-cjntrolled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Frontiers in Neuroscience* 2015;9(ОСТ):320.
DOI: 10.3389/fnins.2015.00320.
PMID: 26483619.
 36. Lukyanova L.D., Kirova Y.I., Germanova E.L. Energotropic effect of intermittent hypoxia: role of succindt-depend signaling. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* London, 2012. P. 239–252.
 37. Влодавец Д.В., Белоусова Е.Д., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Способ лечения врожденных структурных миопатий и врожденных мышечных дистрофий путем коррекции вторичных митохондриальных изменений. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 28 с.* [Vlodavets D.V., Belousova E.D., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. A method for the treatment of congenital structural myopathies and congenital muscular dystrophies by correcting secondary mitochondrial changes. *Abstr. diss. ... cand. med. sciences. Moscow, 2009. 28 p.* (In Russ.)].
 38. Stvolinsky S., Boldyrev A., Toropova K. et al. Carnosine and its(S)-Trolox™ derivative protect animals against oxidative stress. *Amino Acids* 2012;43:165–70.
DOI: 10.1007/s00726-012-1256-4.
PMID: 22389054.
 39. Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N. et al. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2010;30(3):395–404.
DOI: 10.1007/s10571-009-9462-7.
PMID: 19798566.
 40. Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Куликова О.И. и др. Эффективность нейропротекторного действия карнозина в составе нанолипосом и S-тролокс-карнозина в условиях окислительного стресса *in vitro* и *in vivo*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016;10(1):47–52. [Fedorova T.N., Stvolinskiy S.L., Kulikova O.I. et al. The effectiveness of the neuroprotective effect of carnosine in the composition of nanoliposomes and S-trolox-carnosine under conditions of oxidative stress *in vitro* and *in vivo*. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016;10(1):47–52. (In Russ.)].
 41. Гринио Л.П. Роль карнозина при патологии мышц. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2011;10:62–7. [Grinio L.P. The role of carnosine in muscle pathology. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmactevticheskoy khimii* = *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry* 2011;10:62–7. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.В. Котов: разработка идеи исследования, отбор пациентов для исследования, анализ полученных материалов, обобщение, написание и редактирование текста рукописи;

О.П. Сидорова: составление плана исследования, отбор пациентов для исследования, сбор и анализ литературы, статистический анализ полученных данных, обобщение, написание и редактирование текста рукописи;

Е.В. Бородатая: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Kotov: development of research ideas, selection of patients for research, analysis of the materials obtained, generalization, writing and editing of the text of the manuscript;

O.P. Sidorova: drawing up a research plan, selecting patients for research, collecting and analyzing literature, statistical analysis of the data obtained, generalizing, writing and editing the text of the manuscript;

E.V. Borodataya: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Котов/S.V. Kotov: <http://0000-0002-8706-7317>

О.П. Сидорова/O.P. Sidorova: <http://0000-0002-0096-9140>

Е.В. Бородатая/E.V. Borodataya: <http://0000-0003-4113-5700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения)

М.И. Карпова¹, А.Ф. Василенко¹, Д.Г. Короткова¹, И.В. Кочетков¹, М.В. Шестакова¹,
Г.В. Буянова², З.З. Зарипова³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42а;

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454076 Челябинск, ул. Воровского, 70

Контакты: Мария Ильинична Карпова kmi_2008@mail.ru

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата при магнитно-резонансной спектроскопии — наследственное заболевание нервной системы с прогрессирующим течением, проявляющееся пирамидными и мозжечковыми нарушениями в сочетании с признаками поражения задних столбов спинного мозга и в некоторых случаях с аксональной нейропатией, со специфическими нейровизуализационными признаками поражения нервной системы, выявляемыми при магнитно-резонансной томографии. Развитие данного заболевания связано с мутациями в гене DARS2. В статье представлен анализ 3 клинических случаев с манифестацией неврологических симптомов в подростковом возрасте. Рассмотрены особенности клинических проявлений и магнитно-резонансной картины, сложности дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом, алгоритмы генетического обследования.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата, магнитно-резонансные данные, алгоритм генетического обследования

Для цитирования: Карпова М.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г. и др. Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения). Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):32–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39

Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations)

M.I. Karpova¹, A.F. Vasilenko¹, D.G. Korotkova¹, I.V. Kochetkov¹,
M.V. Shestakova¹, G.V. Buyanova², Z.Z. Zaripova³

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454076, Russia

Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and elevated lactate on magnetic resonance spectroscopy is a progressive hereditary disease of the nervous system clinically characterized by pyramidal and cerebellar dysfunction, dorsal column signs and sometimes axonal neuropathy with specific neuroimaging signs of damage to the nervous system, detected by magnetic resonance imaging. This disease is caused by mutations in the DARS2 gene. The article presents an analysis of three clinical cases with the manifestation of neurological symptoms in adolescence. Clinical features and magnetic resonance imaging findings are discussed, difficulties of differential diagnosis with multiple sclerosis are presented. Genetic screening algorithms are proposed.

Key words: leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate, magnetic resonance features, genetic screening algorithm

For citation: Karpova M.I., Vasilenko A.F., Korotkova D.G. et al. Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(3):32–9.

Введение

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата при магнитно-резонансной (МР) спектроскопии (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate, LBSL) — наследственное заболевание нервной системы с прогрессирующим течением, проявляющееся пирамидными и мозжечковыми нарушениями в сочетании с признаками поражения задних столбов спинного мозга и в некоторых случаях с аксональной нейропатией [1].

Возраст начала заболевания варьирует от младенческого до взрослого [2, 3]. С.В. Михайловой и соавт. предложено выделять 2 клинические формы заболевания: с ранним (с конца 1-го года жизни до 3–4 лет) и поздним (от 4 лет и старше) дебютом [1]. В случаях раннего дебюта пациенты уже в подростковом возрасте инвалидизируются. Те же, у кого заболевание развилось позже, долгое время сохраняют способность к самостоятельному передвижению [4–6].

Развитие LBSL связано с мутациями в гене *DARS2*, данный молекулярно-генетический дефект был описан сравнительно недавно — в 2007 г. [7]. Существуют разнообразные мутации данного гена: нонсенс-мутации, сплайсинговые мутации, делеции [8]. Наиболее частыми являются мутации 228-20-21delTTinsC, с.492+2T>C и Cys152Phe [7, 10]. Почти все описанные в литературе пациенты — компаунд-гетерозиготы с 2 мутациями в гене *DARS2*, одна из которых почти всегда локализуется в сайте сплайсинга интрона 2, расположенном выше экзона 3. При такой мутации экзон 3 не входит в матричную РНК, что приводит к сдвигу рамки считывания, преждевременной остановке считывания и отсутствию функционального белка [7]. В результате нарушаются работа дыхательной цепи митохондрий, окислительно-восстановительные процессы в клетке, происходит накопление лактата — продукта анаэробного окисления глюкозы.

Результаты исследований доказывают, что при мутации гена *DARS2* происходит избирательное поражение нервной системы, не затрагивающее при этом функции клеток других тканей. Важным аспектом патогенеза LBSL является также то, что поражаются тела и аксоны нейронов, а не миелиновая оболочка, олигодендроциты и астроциты [8].

Данный вид лейкоэнцефалопатии проявляется мозжечковыми, пирамидными, чувствительными, когнитивными нарушениями. В большинстве случаев заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте с нарушениями походки, появляется спастичность в ногах, атаксия. При осмотре выявляется мозжечковая и сенситивная атаксия, преобладание спастичности над парезом. У большинства пациентов имеются нарушения глубокой чувствительности, что усугубляет степень выраженности атаксии. Может нарушаться и болевая чувствительность в стопах,

характерно формирование стопы Фридрейха. Соотношение симптомов значительно варьирует, и их выраженность также может колебаться от легких нарушений до дезадаптирующих расстройств, приводящих к инвалидизации. Как правило, на ранней стадии заболевания когнитивные функции не страдают, однако при прогрессировании LBSL возможно развитие выраженного психоорганического синдрома [9–11]. У ряда пациентов появляются эпилептические приступы, хорошо поддающиеся терапии противосудорожными препаратами. Эпизоды декомпенсации заболевания могут быть взаимосвязаны с черепно-мозговой травмой, инфекционными и соматическими заболеваниями.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга у пациентов выявляются изменения по типу гиперинтенсивного сигнала в T2-режиме в перивентрикулярных областях, стволе головного мозга и спинном мозге. МР-картина при LBSL считается уникальной, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с другими лейкоэнцефалопатиями [12].

При МРТ визуализируется диффузное поражение белого вещества. При легких формах болезни могут наблюдаться только отдельные локальные повреждения с различной степенью распространения и интенсивностью сигнала [11].

Выделяют основные и дополнительные МР-критерии диагностики LBSL. К основным относят изменение МР-сигнала на T1- (снижение) и T2- (повышение) взвешенных изображениях: 1) в белом веществе головного мозга; 2) в задних канатиках спинного мозга, где находятся проводники глубокой чувствительности, и заднем отделе бокового канатика, где проходит кортикоспинальный путь (достаточно визуализации данных изменений в шейном отделе спинного мозга); 3) в пирамидах продолговатого мозга и/или перекресте медиальной петли в продолговатом мозге.

Дополнительные критерии диагностики: изменение МР-сигнала: 1) в области валика мозолистого тела; 2) задней ножке внутренней капсулы; 3) области медиальной петли; 4) верхних ножках мозжечка; 5) нижних ножках мозжечка; 6) ядрах и путях тройничного нерва; 7) белом веществе мозжечка [11, 13]. Также к дополнительным критериям относят повышение уровня лактата при МР-спектроскопии, которое определяется у большинства, но не у всех больных [1, 7]. Диагноз считается вероятным при наличии всех основных и 1 дополнительного критерия.

Таким образом, в постановке диагноза определяющими являются клиничко-анамнестические и нейровизуализационные данные. Есть сообщения о повышении уровня лактата в крови и спинномозговой жидкости, но они нуждаются в проверке и в настоящее время в клинической практике не используются [13].

При сочетании клинических и нейровизуализационных данных, соответствующих LBSL, необходимо

проведение генетического исследования на мутации в гене *DARS*.

- В зависимости от конкретного клинического случая молекулярно-генетический анализ может быть выполнен в различных вариациях.
- Моногенетическое исследование *DARS2* используется чаще всего при характерной клинической симптоматике и МР-картине.
- При сложности дифференциации LBSL и других заболеваний со схожей симптоматикой возможно использование панели множества генов, включающей *DARS2* и другие гены, необходимые для дифференциальной диагностики; список исследуемых генов может варьировать в зависимости от лаборатории.

Если предыдущие исследования нерезультативны, дальнейший поиск осуществляется с помощью геномного тестирования. Такое исследование может включать секвенирование экзона (WES), генома (WGS) и/или всей митохондриальной последовательности (WMitoSeq) [14, 15].

В настоящее время диагноз LBSL считается вероятным при наличии МР-картины, соответствующей критериям диагноза, а достоверным при выявлении билалельной мутации в гене *DARS2* [16, 17]. В литературе описаны случаи, в которых была обнаружена 1 мутация во 2-м интроне гена, 2-я мутация при анализе ядерной ДНК не была найдена. Более того, у ряда пациентов не определена ни одна мутация, хотя соблюдались МР-критерии LBSL [7, 16, 17]. Вероятно, это связано с техническими ограничениями методики исследования гена *DARS2*. Согласно рекомендациям по постановке диагноза в такой ситуации, а также данным M.S. van der Кнаар и соавт., впервые описавших заболевание, следует выставлять диагноз LBSL при исключении других причин поражения белого вещества мозга [15–17].

Приводим наблюдение 3 пациентов с LBSL. Во всех случаях были обнаружены описанные в международной базе компунд-гетерозиготные мутации в гене *DARS2*: chr1:173800770T>C и c.228-21–228.20delinsC, c.228-21-20deliTTnsCC.

Пациент М., 37 лет. Второй ребенок в неродственном браке, старший брат и остальные члены семьи здоровы. В возрасте 1 года отмечалась умеренная дизартрия, которая регрессировала после занятий с логопедом, в детстве наблюдалась низкая двигательная активность. В 14 лет появилась слабость в ногах. В 16-летнем возрасте после черепно-мозговой травмы значительно ухудшилась походка, появились внезапные падения. Слабость в ногах медленно нарастала без обострений и ремиссий. В 20 лет при проведении МРТ головного мозга выявлены сливные очаги демиелинизации без накопления контраста, диагностирован рассеянный склероз (РС). В течение 3 лет получал инъекции глатирамера ацетата. При повторной нейровизуализации в возрасте 23 лет отмечено увеличе-

ние размеров гиперденсных супратенториальных очагов, установлен диагноз лейкодистрофии неуточненной. Через 10 лет после начала заболевания в возрасте 24 лет при передвижении потребовалась двусторонняя поддержка, с 34 лет передвигается в инвалидной коляске. В 35 лет впервые возник приступ потери сознания с генерализованными тонико-клоническими судорогами, в течение последующего года появились приступы с ощущением уже виденного с частотой 2–3 раза в месяц, судорожный приступ повторился через год. После начала приема депакина в суточной дозировке 1000 мг приступов не было. Интеллектуальные функции длительно оставались сохраненными, получил высшее образование. В настоящее время не работает из-за выраженных двигательных нарушений, инвалид I группы.

При осмотре: деформация стоп по типу Фридриховских. Когнитивных нарушений нет. Тест Монреальской когнитивной оценки (МОСА) — 30 из 30 баллов. Эйфоричен. Тетрапарез до плечей в дистальных, до 2 баллов в проксимальных мышцах ног, до 4 баллов в мышцах рук. Гипотрофия мышц голени, сухожильные рефлексы с рук и коленные снижены, ахилловы не вызываются, патологических стопных знаков нет. Мозжечковых, чувствительных расстройств не выявлено. Заключение нейрорепсихолога: нарушение регуляторных функций, снижение критики. МРТ головного мозга (2017 г.): определяется симметричное поражение белого вещества головного мозга с наибольшим объемом поражения затылочной области. Паравентрикулярно симметрично с обеих сторон в лобно-теменно-затылочной области определяются зоны измененного МР-сигнала белого вещества мозга с четкими контурами, в виде зон и очагов повышения сигнала на T2 и FLAIR, без признаков накопления контрастного вещества. Подобные очаги определяются в белом веществе медиальных отделов мозжечка, в обеих его ножках, распространяются в передне-центральные отделы ствола спинного мозга и боковые отделы спинного мозга. Мозолистое тело диффузно истончено, неоднородный МР-сигнал на уровне валика. По данным электроэнцефалографии: признаки аксональной моторной невропатии нижних конечностей. При мониторинговании электроэнцефалографии на фоновой записи (на фоне противосудорожной терапии) обнаруживаются умеренные изменения фоновой активности без патологического фокуса, межполушарной асимметрии, эпилептической активности не выявлено.

При обследовании методом прямого автоматического секвенирования была обнаружена гетерозиготная мутация в 5-м интроне гена *DARS2* (chr1:173800770T>C, rs142433332). Учитывая, что в этом же гене ранее в литературе была описана частая патогенная мутация c.228-21_228.20delinsC, расположенная вне области чтения ДНК методом клинического секвенирования экзона, было проведено прямое секвенирование по Сэнгеру гена *DARS2* и выявлена данная нуклеотидная замена c.228-21_228.20delinsC в гетерозиготном состоянии. Таким

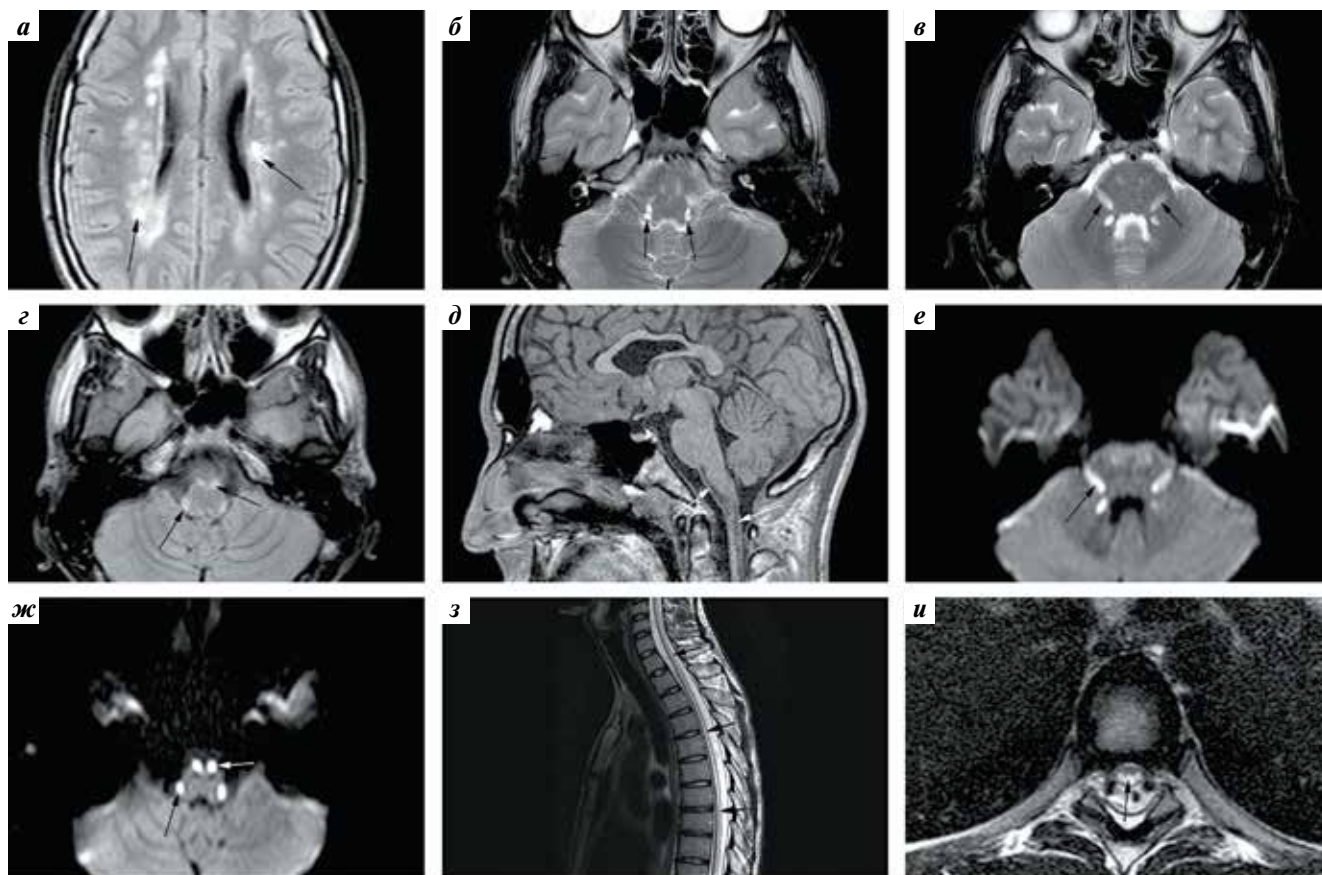
образом, молекулярно-генетически был подтвержден диагноз LBSL.

Пациенты А. и Б. (гетерозиготные близнецы)

Пациент А., 23 лет. От 1-й беременности, родители состояли в неродственном браке, имеет брата-близнеца с подобным заболеванием. У матери отмечалось нарушение ходьбы. Достоверно диагноз неизвестен, но со слов родственников был диагностирован РС. Вскоре после рождения близнецов она умерла, причина смерти неизвестна. Отец здоров. Пациент А. считает себя больным с 16 лет, когда впервые отметил деформацию стоп в виде увеличения свода стопы и переразгибания пальцев. В возрасте 17–18 лет стал замечать появление слабости в ногах при ходьбе, которая постепенно нарастала, присоединилось изменение походки. Начал обследоваться в 22 года, установлен диагноз РС, через 6 мес после

первичного обращения назначено лечение — глатирамера ацетат. На момент госпитализации проходил 200–300 м. При осмотре: деформация свода стопы — высокий свод, переразгибание пальцев. В неврологическом статусе: мышечная сила в руках 5 баллов, в проксимальных мышцах ног снижена до 4 баллов, в дистальных — до 3 баллов. Гипотрофии голеней и стоп, сухожильные рефлексы равномерно снижены, рефлекс Бабинского с обеих сторон. Брюшные рефлексы живые. Координационные пробы выполняет с интенционным дрожанием, атаксия при ходьбе, вибрационная чувствительность в ногах снижена до коленных суставов. Тазовые нарушения по типу задержки мочеиспускания.

Пациент Б., 23 лет, брат-близнец пациента А. Манифестация заболевания также в 16 лет, с деформации стоп. Как и брату, ему в возрасте 22 лет установлен



Пациент Б., 23 года. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата; изменение сигнала обозначено стрелками: а — двусторонние гиперинтенсивные множественные очаги в паравентрикулярной области в режиме FLAIR; б — поражение задних ножек мозжечка в режиме FLAIR; в — поражение стволовой части тройничного нерва в режиме FLAIR; г — поражение пирамидных трактов, задних ножек мозжечка в режиме FLAIR; д — поражение пирамидных трактов головного мозга, задних канатиков спинного мозга в T1-режиме; е — поражение в области стволовой части тройничного нерва в режиме DWI; ж — поражение пирамидных трактов, задних ножек мозжечка в режиме DWI; з, и — поражение всего длинника спинного мозга в режиме STIR в сагиттальной и аксиальной проекциях

Patient B., 23 years old. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord with leukoencephalopathy with a predominant lesion of the brain stem, spinal cord and increased lactate; the signal change is indicated by arrows: а — bilateral hyperintensive multiple foci in the paraventricular region in the FLAIR mode; б — damage to the hind legs of the cerebellum in FLAIR mode; в — damage to the stem part of the trigeminal nerve in the FLAIR mode; г — damage to the pyramidal tracts, hind legs of the cerebellum in FLAIR mode; д — damage to the pyramidal tracts of the brain, posterior cords of the spinal cord in T1 mode; е — damage in the region of the trunk of the trigeminal nerve in the DWI mode; ж — damage to the pyramidal tracts, hind legs of the cerebellum in DWI mode; з, и — damage to the entire length of the spinal cord in the STIR mode in sagittal and axial projections

диагноз РС и назначен глатирамера ацетат. На момент обследования неврологические симптомы выражены немного мягче в сравнении с братом. Он может пройти без остановки до 500–600 м. В проксимальных мышцах ног сила не снижена, тазовых расстройств нет.

При проведении электронейромиографии у обоих пациентов выявлено смешанное, с преобладанием аксонопатии поражение моторных волокон. Степень выраженности нарушений была одинаковой. МР-картина, представленная на рисунке, соответствует патогномичным радиологическим признакам заболевания.

Пациенту А. выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом прямого автоматического секвенирования был проведен частичный анализ гена *DARS2*. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.228-21-20delTTnCC в гетерозиготном состоянии. Рекомендовано продолжить исследование гена для поиска 2-го мутантного аллеля, которое пока не проведено. Однако, учитывая характерную симптоматику, соответствие МР-картины критериям диагноза LBSL, однотипную клиническую картину, у братьев-близнецов был выставлен соответствующий диагноз. Сравнительный анализ данных обследования вышеописанных клинических случаев представлен в таблице.

Обсуждение

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата, возможно, является не такой редкой патологией, как принято думать, но каждый случай представляет большой интерес. LBSL относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутациями ядерного генома, клинические проявления обусловлены аутосомно-рецессивной мутацией в гене *DARS2* (MIM 610956), ответственном за синтез аспартил-тРНК-синтазы в митохондриях. Данный фермент является эссенциальным, и ранее считалось, что гомозиготность по данной мутации несовместима с жизнью. Однако в последних исследованиях имеются данные о пациентах с гомозиготной мутацией в гене *DARS2* с относительно доброкачественным течением [7].

Необходимо отметить, что заболевания, связанные с патологией белого вещества головного мозга и имеющие дебют в подростковом/взрослом возрасте, часто сопряжены со значительными диагностическими затруднениями, особенно на ранних стадиях своего развития. У описанных нами пациентов на ранних стадиях заболевания был установлен диагноз РС и назначалась иммуномодулирующая терапия. Некоторые исследователи уже обращали внимание на высокую частоту ошибочной диагностики РС у больных LBSL [16], что связано прежде всего с неправильной трактовкой результатов нейровизуализации. Супратенториальные очаги при LBSL могут быть расценены как проявления РС (см. рисунок, а), поэтому важно оценить наличие

специфических изменений в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге. На сегодняшний день связи мутации гена *DARS2* и РС не выявлено. Клиническое сходство LBSL и РС определяется локализацией слабости преимущественно в ногах, наличием мозжечковых нарушений, похожими симптомами дебюта в виде нарушения координации и походки. Когнитивный профиль пациентов также может имитировать проявления РС. Однако в отличие от РС у большинства пациентов с LBSL заболевание манифестирует в детском возрасте и носит медленно, но неуклонно прогрессирующий характер. Эпизоды, которые можно ошибочно расценить как обострения РС, обычно связаны с какими-либо внешними факторами — черепно-мозговая травма, перенесенная инфекция. Следует отметить, что при LBSL, как правило, отсутствуют такие типичные проявления РС, как зрительные нарушения и тазовые расстройства. С другой стороны, для LBSL характерны проявления, совершенно не укладывающиеся в клиническую картину аутоиммунного демиелинизирующего заболевания. Таким симптомом является прежде всего поражение периферической нервной системы, которое подтверждается при проведении стимуляционной электромиографии. В наших наблюдениях полинейропатический синдром присутствовал у всех пациентов. Снижение амплитуды моторного и сенсорного ответов при сохранении или умеренном снижении скорости проведения импульса (в случае выраженной аксонопатии) сочеталось с изменениями со стороны поздних ответов (блоки и повторы F-волн). Интересно, что, по данным А.А. Мороз, особенностями заболевания в российской популяции, помимо характерных для него пирамидно-мозжечкового синдрома и поражения дорсальных отделов спинного мозга, являются высокая частота поражения периферической нервной системы (45,5 %), отсутствие судорожного синдрома [17]. Следовательно, в случае дебюта в молодом возрасте, атипичного течения «РС» с вовлечением периферической нервной системы, неуклонного прогрессирования без значимых клинических обострений и отсутствия за время наблюдения активных очагов, накапливающих контрастное вещество, необходимо повторное МР-исследование для выявления вероятной LBSL.

Атаксия Фридрейха является еще одним заболеванием, дифференциальный диагноз с которым иногда актуален при дебюте с расстройств координации, особенно когда атаксия сочетается с деформацией стоп. Как правило, разрешить диагностическое затруднение помогает нейровизуализация.

Если на начальных этапах болезни наиболее очевидным неврологическим проявлением оказывается полиневритический синдром, состояние может быть ошибочно расценено как наследственная моторно-сенсорная полинейропатия. Появление симптоматики, выходящей за рамки первоначально выставленного

Сравнительный анализ данных обследования представленных клинических случаев

Comparative analysis of examination data of presented clinical cases

Показатель Sign	Пациент М. Patient M.	Пациент А. Patient A.	Пациент Б. Patient B.
Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Возраст на момент обращения Age at time of contact	37	23	23
Отклонения в развитии в детском возрасте Developmental abnormalities in childhood	+/-	—	—
Возраст дебюта Debut age	14	16	16
Семейный анамнез Family history	Не отягощен Not burdened	Отягощен Burdened	Отягощен Burdened
Скорость прогрессирования Progression rate	Медленная Slow	Медленная Slow	Медленная Slow
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	+	—	—
Пирамидные нарушения: Pyramidal disorders:			
Снижение мышечной силы Decreased muscle strength	++	+	+
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced
Патологические рефлексы Pathological reflexes	—	+	+
Чувствительные расстройства Sensitive disorders	+	+	+
Мозжечковые расстройства Cerebellar disorders	+	+	+
Тазовые расстройства Pelvic disorders	—	+	—
Эпилепсия Epilepsy	—	—	—
Частичная атрофия зрительного нерва/неврит зрительного нерва Partial optic atrophy/optic neuritis	—	—	—
Стопа Фридрейха Friedreich foot	+	+	+
Очаги в головном мозге на МРТ Foci in the brain in MRI	+	+	+
Спинальные очаги на МРТ Spinal foci on MRI	+	+	+
Аксональная полинейропатия по данным ЭМГ Axonal polyneuropathy according to EMG	+	+	+
Мутации гена <i>DARS2</i> <i>DARS2</i> gene mutations	+	+	+
Мутации в других генах Mutations in other genes	Chr14:68234448CA>C* в гене <i>ZFYVE26</i> Chr14:68234448CA>C* in gene <i>ZFYVE26</i> Chr20:2397893G>C** в гене <i>TGM6</i> Chr20:2397893G>C** in gene <i>TGM6</i>	Не исследо- вались Not investigated	Не исследо- вались Not investigated

*Chr14:68234448CA>C в гетерозиготном состоянии в гене *ZFYVE26*, в гомо- и компаунд-гетерозиготном состоянии мутации описаны у пациентов с аутосомно-рецессивной спастической параплегией, тип 15 — вариант с неопределенной клинической значимостью.

**Chr20:2397893G>C в гене *TGM6* гетерозиготные мутации типа миссенс описаны у пациентов со спиноцереbellарной атаксией, тип 35 — вариант с неопределенной клинической значимостью. МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМГ — электромиография.

*Chr14:68234448CA>C in the heterozygous state in the *ZFYVE26* gene, in the homo- and compound-heterozygous state, mutations are described in patients with autosomal recessive spastic paraplegia, type 15 — variant with uncertain clinical significance.

**Chr20:2397893G>C in the *TGM6* gene missense heterozygous mutations are described in patients with spinocerebellar ataxia, type 35 is a variant with uncertain clinical significance. MRI — magnetic resonance imaging; EMG — electromyography.

диагноза, должно расширить круг диагностического поиска.

Важной особенностью описанных наблюдений является поздняя клиническая манифестация, а также развитие заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у гетерозиготных близнецов с одинаковым возрастом появления симптомов и схожей клинической картиной. Представленные случаи наглядно демонстрируют сложности диагностики LBSL с поздним дебютом. Осведомленность врача о существовании и проявлениях данного заболевания, тщательный сбор

семейного анамнеза, анализ клинических и нейровизуализационных симптомов помогает избежать диагностических ошибок [17].

Выявление мутаций в гене *DARS2* позволяет скорректировать индивидуальную лечебно-реабилитационную программу, которая включает лечебную физкультуру, направленную на улучшение двигательной функции, метаболическую терапию, витамины и кофакторы [15]. Кроме того, установление точного диагноза позволяет избежать необоснованных методов лечения, которые несут потенциальные риски.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van der Knaap M.S., van der Voorn P., Barkhof F. et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurology* 2003;53:252–8. DOI: 10.1002/ana.10456. PMID: 24566671.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Л., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(9):16–22. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.L., Banin A.V. et al. Clinical manifestations and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate in children. *Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov = Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2009;109(9):16–22. (In Russ.)].
3. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G. et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics* 2012;43:332–8. DOI: 10.1055/s-0032-1329395. PMID: 23065766.
4. Van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain* 2014;137:1019–29. DOI: 10.1093/brain/awu026. PMID: 24566671.
5. Huang Q.H., Xiao J.X., Wang J.M. et al. Clinical and genetic analysis of a family with leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50(1):50–5. PMID: 22456076.
6. Moore S.A., Kumar N., Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis. *J Neurol* 2012;259(11):2494–7. DOI: 10.1007/s00415-012-6596-1.
7. Scheper G.C., van der Klok T., van Andel R.J. et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet* 2007;39:534–9. DOI: 10.1038/ng2013. PMID: 17384640.
8. Van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J* 2012;441(3):955–62. DOI: 10.1042/BJ20110795. PMID: 22023289.
9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 331 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neuro-metabolic diseases in children and adolescents. Diagnosis and treatment approaches. M.: Litterra, 2011. 331 p. (In Russ.)].
10. Távora D.G., Nakayama M., Gama R.L. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiat* 2007;65:506–11.
11. Van der Knaap M.S., Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Berlin: Springer Verlag, 2005. 1084 p.
12. Alibab H., Koytak P.K., Ekinci G., Uluc K. A case with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate (LBSL) with Its Characteristic Clinical and Neuroimaging Findings. *Clin Neuroradiol* 2014;24(3): 297–300. DOI: 10.1007/s00062-013-0250-x. PMID: 24005482.
13. Uluc K., Baskan O., Yildirim K.A. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings. *J Neurol Sci* 2008;273:118–22. DOI: 10.1016/j.jns.2008.06.002. PMID: 18619624.
14. Bonnefond L., Fender A., Rudinger-Thirion J. et al. Toward the full set of human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases: characterization of AspRS and TyrRS. *Biochemistry* 2005;44(480):5–16. DOI: 10.1021/bi047527z. PMID: 15779907.
15. Biesecker L.G., Green R.C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014;370(25):2418–25. DOI: 10.1056/NEJMr1312543. PMID: 25229935.
16. Мороз А.А., Нужный Е.П., Селиверстов Ю.А. и др. Редкая форма энцефалопатии, ассоциированная с геном *DARS2*. *Неврологический журнал* 2018;23(2):71–7. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77. [Moroz A.A., Nuzhnij E.P., Seliverstov Yu.A. et al. A rare form of enceph gene associated blades *DARS2*. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological journal* 2018;23(2):71–7. (In Russ.)].
17. Мороз А.А. Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБНУ Научный центр неврологии, 2018. [Moroz A.A. Hereditary diseases of the nervous system in adults associated with pathology of the white matter of the brain: dis. ... cand. med. sciences. Moscow: FGBNU Scientific Center of Neurology, 2018. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.И. Карпова: постановка задачи, написание текста рукописи, окончательное утверждение текста;
А.Ф. Василенко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Д.Г. Короткова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
И.В. Кочетков: проведение и интерпретация результатов нейровизуализации;
М.В. Шестакова: получение клинических данных для анализа;
Г.В. Буянова: организация и интерпретация результатов генетического обследования;
З.З. Зарипова: получение клинических данных для анализа, поиск и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Karpova: statement of the problem, writing the text of the manuscript, final approval of the text;
A.F. Vasilenko: development of article design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
D.G. Korotkova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
I.V. Kochetkov: conducting and interpreting the results of neuroimaging;
M.V. Shestakova: obtaining clinical data for analysis;
G.V. Buyanova: organization and interpretation of genetic examination results;
Z.Z. Zaripova: obtaining clinical data for analysis, search and review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Карпова/M.I. Karpova: <https://0000-0002-7653-3677>
А.Ф. Василенко/A.F. Vasilenko: <https://0000-0001-5799-7233>
Д.Г. Короткова/D.G. Korotkova: <https://0000-0002-0875-1963>
И.В. Кочетков/I.V. Kochetkov: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9777>
М.В. Шестакова/M.V. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-8955-1604>
Г.В. Буянова/G.V. Buyanova: <https://0000-0002-9572-4647>
З.З. Зарипова/Z.Z. Zaripova: <https://0000-0001-8419-9026>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких

С.Н. Бардаков¹, Р.В. Деев^{2,3,4}, М.О. Мавликеев⁵, З.Р. Умаханова⁶, П.Г. Ахмедова⁶,
Р.М. Магомедова⁶, К.З. Зулфугаров⁶, В.А. Царгуш¹, И.А. Чекмарева⁷, И.А. Яковлев^{2,3},
Г.Д. Далгатов⁸, Г.И. Якубовский³, А.А. Исаев²

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ПАО «Институт стволовых клеток человека»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3;

³ООО «Генотаргет»; Россия, 121205. Москва, ул. Нобеля д. 7., помещение 48, территория инновационного центра «Сколково»;

⁴ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁵ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁶ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1;

⁷ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁸ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q является одной из наиболее редких форм плектинопатий и проявляется изолированным мышечным дистрофическим синдромом согласно двум ранее представленным в литературе описаниям. Пять существующих форм плектинопатий, в том числе поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q, обусловлены мутациями в гене PLEC, альтернативный сплайсинг которого определяет синтез 9 изоформ белка плектина (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3), выполняющих цитолинкерную функцию в нейрональной, эпителиальной и мышечной тканях.

В статье представлено описание семейного наблюдения 3 больных сибсов с поясно-конечностной мышечной дистрофией 2Q, обусловленного наличием новой гомозиготной мутации (NM_201378.3:c.58G>T, NP_958780.1:p.Glu20Ter) в изоформе 1f гена PLEC, выявленной с помощью полноэкзомного секвенирования. Детально проанализированы клинические, электронейромиографические, визуализационные и патогистологические особенности поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q. Дебют клинических проявлений у всех описанных членов семьи наблюдался в раннем детском возрасте в виде умеренной слабости преимущественно мышц тазового пояса и проксимальных отделов ног с минимальным вовлечением мышц плечевого пояса. Отличительным аспектом является стагнация миодистрофического процесса до 20–21 года с последующим прогрессированием и развитием эпизодов дыхательной недостаточности, а также формированием ригидности шейного, грудного отдела позвоночника и умеренной контрактуры ахилловых сухожилий. Характерными являются выраженная атрофия m. paravertebralis с формированием крыловидных лопаток и наличие гипертрофии m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris, m. deltoideus и m. triceps brachii. Патогистологическое исследование m. vastus lateralis отражает наличие миодистрофического процесса без воспалительной инфильтрации, дезорганизацию цитоскелета мышечных волокон и утрату плектина. Описаны электрокардиографические признаки синдрома ранней реполяризации, очагового кардиосклероза и синусовой тахикардии. Впервые в литературе представлено сочетание поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q с поражением легких в виде неинфекционного бронхиолита, ателектазов и развитием миастенического синдрома, обуславливающими эпизоды дыхательной недостаточности и повлекшие смерть 2 описываемых сибсов в возрасте 29 и 31 года. Обсуждаемое патогенетическое значение 1f-изоформы плектина в развитии описанных синдромов позволяет расширить представление о редкой нозологии — поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q.

Ключевые слова: плектинопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q, ген PLEC, изоформа плектина 1f, полноэкзомное секвенирование, гиперкреатинфосфатемия, миопатия, миастенический синдром, неинфекционный бронхиолит, мышечные дистрофии

Для цитирования: Бардаков С.Н., Деев Р.В., Мавликеев М.О. и др. Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких. Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):40–55.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-40-55

The clinical case of limb-girdle muscle dystrophy 2Q associated with myasthenic syndrome and lung damage

S.N. Bardakov¹, R. V. Deev^{2,3,4}, M. O. Mavlikeev⁵, Z. R. Umakhanova⁶, P. G. Akhmedova⁶, R. M. Magomedova⁶, K. Z. Zulfugarov⁶,
V. A. Tsargush¹, I. A. Chekmareva⁷, I. A. Yakovlev^{2,3}, G. D. Dalgatov⁸, G. I. Yakubovskiy³, A. A. Isaev²

- ¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
²Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;
³Genotarget LLC, territory of the Skolkovo Innovation Center; 7 Nobel St., room 48, Moscow 121205, Russia;
⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;
⁵Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan' 420008, Russia;
⁶Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Lenina Square, Makhachkala 367000, Russia;
⁷A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow 117997, Russia;
⁸Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology; Build. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia

Limb-girdle muscle dystrophy 2Q is one of the rarest forms of plectinopathies and is represented by an isolated muscular dystrophic syndrome, according to two previously described literature reports. There are five forms of plectinopathies, including limb-girdle muscle dystrophy 2Q, are caused by mutations in the PLEC gene, the alternative splicing of which determines the synthesis of 9 isoforms of the plectin protein (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3) performing cytolinker function in the neuronal, epithelial and muscle tissue.

The article describes the family observation of three sick siblings with the limb-girdle muscle dystrophy 2Q phenotype due to the presence of a new homozygous mutation (NM_201378.3:c.58G>T, NP_958780.1:p.Glu20Ter) in the isoform 1f PLEC revealed by whole-exome sequencing. Clinical, electromyography, visualization and histopathological features of limb-girdle muscle dystrophy 2Q were analyzed in detail. The onset of clinical manifestations in all the described siblings was observed in early childhood with moderate weakness mainly in the pelvic girdle muscles and proximal lower limbs with minimal involvement of the muscles of the shoulder girdle. A distinctive aspect is the stagnation of the myodystrophic process until 20–21 years, followed by the progression and development of episodes of respiratory failure, as well as the formation of rigidity of the cervical, thoracic spine and moderate contracture of the Achilles tendons. Typical features are marked atrophy of paravertebral muscles with the formation of pterygoid scapula and the presence of hypertrophy m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris, m. deltoideus and m. triceps brachii. Histopathological examination m. vastus lateralis revealed myodystrophic process without inflammatory infiltration, muscle fiber cytoskeleton disorganization resulted from the plectin loss.

Electrocardiography signs of the early repolarization syndrome, focal cardiosclerosis and sinus tachycardia are described. For the first time, involvement in the pathological process of pulmonary tissue in the form of noninfectious bronchiolitis, atelectasis, and the development of the myasthenic syndrome causing episodes of respiratory failure resulted in the death of two described siblings aged 29 and 31 years. Discussed pathogenetic role of PLEC 1f isoform in the development of described syndromes, expands understanding of rare nosology limb-girdle muscle dystrophy 2Q.

Key words: plectinopathy, limb-girdle muscle dystrophy 2Q, PLEC gene, PLEC 1f isoform, whole-exome sequencing, hypercreatinephosphatemia, myopathy, myasthenic syndrome, non-infection bronchiolitis, muscular dystrophies

For citation: Bardakov S.N., Deev R.V., Mavlikeev M.O. et al. The clinical case of limb-girdle muscle dystrophy 2Q associated with myasthenic syndrome and lung damage. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(3):40–55.

Введение

Плектинопатии — группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации в гене плектина *PLEC*. Клинические проявления, как правило, включают в различном сочетании дерматологические симптомы (буллезный эпидермолиз), младенческие респираторные осложнения, алопецию, дистрофические изменения ногтей и зубов, ларингеальные и уретральные стриктуры, атрофию головного мозга, кардиопатологию (дилатационная кардиомиопатия, аритмии), миастенический и мышечно-дистрофический синдромы. Совокупность фенотипических проявлений распределена на 5 нозологий: простой буллезный эпидермолиз с мышечно-дистрофическим синдромом (EBS-MD, OMIM: 226670), который, в свою очередь, может сочетаться с миастеническим синдромом (EBS-MD-MyS), простой буллезный эпидермолиз с дистрофией ногтей (EBS-ND, OMIM: 616487), простой буллезный эпидермолиз типа Огна (EBS-Ogna, OMIM: 131950), простой буллезный эпидермолиз с пилорической атрезией (EBS-PA, OMIM: 612138), поясно-конечностную мышечную дистрофию 2Q (ПКМД 2Q; LGMD2Q, OMIM: 613723) [1, 2]. Мышечно-дистрофический фенотип, в ряде случаев и в сочетании с ми-

стеническими проявлениями, встречается при всех формах в той или иной степени, за исключением простого буллезного эпидермолиза типа Огна и простого буллезного эпидермолиза с пилорической атрезией. Такое разнообразие фенотипических проявлений определяется повреждением различных изоформ белка плектина, кодируемых геном *PLEC*.

Ген плектина локализован в 8q24.3 и состоит из 32 экзонов, при этом экзоны 2–32 являются константными, а первые 8 экзонов — альтернативными, соединяющимися в общий экзон 1. Особенности структуры гена определяют формирование 9 изоформ белка плектина (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3), образующихся вследствие альтернативного сплайсинга первого экзона [3–5].

Белок плектин относится к группе плакинов и представляет собой универсальную цитолинкерную молекулу, которая связывает элементы цитоскелета и органеллы, обеспечивая устойчивость тканей к механическим воздействиям. Плектин имеет мультидоменную структуру, гантелеобразную форму и размер 500 кДа. С-терминальный (константный) домен плектина состоит из 6 субъединиц и связывает β-дистрогликан, интегрин β4. N-терминальный домен,

являющийся вариабельным в различных изоформах в зависимости от типа ткани, включает актин- и плакинсвязывающую субъединицы, к которым присоединяются актин, дистрофин, утрофин, интегрин $\beta 4$, β -дистрогликан. Палочковидный (rod) домен — биспиральный регион, обеспечивающий конформационные особенности белка (рис. 1) [6–8].

Плектин экспрессируется во всех тканях, преимущественно в многослойном плоском эпителии кожного покрова и слизистых оболочек, мышечной (скелетной и сердечной) и нервной тканях [9]. В скелетной мускулатуре различные изоформы плектина связывают промежуточный филамент десмин со специфическими мишенями: наружной ядерной мембраной (изоформа 1), наружной митохондриальной мембраной (изоформа 1b), Z-дисксом (изоформа 1d), костамерами и кластерами ацетилхолиновых рецепторов с рапсином (изоформа 1f) [6].

Наименее изучены эффекты мутаций 1f-изоформы плектина, определяющие развитие наиболее редкого изолированного мышечно-дистрофического фенотипа — ПКМД 2Q. Мы представляем семейный случай из горного Дагестана (Российская Федерация), при котором повреждение скелетных мышц сопровождается миастеническим синдромом и респираторной патологией.

Материалы и методы

Обследование пациентов. Все исследования проводились после подписания пациентами добровольного информированного согласия. Обследованы 3 больных сибса (2 родных брата 26 и 29 лет (III:1 и III:3) и сестра

31 года (III:5)) из аварской семьи горного Дагестана с клинической картиной ПКМД. Проведен генеалогический анализ и клинико-неврологическое обследование (рис. 2). Оценка динамики прогрессирования выполнялась в ходе 3-кратного обследования III:1 — в 2014, 2015, 2017 гг. Также исследованы дети пробанда III:1 (сестра 4 лет, брат 2 лет) и его брата III:3 (девочка 5 лет).

Лабораторные и инструментальные исследования.

У пациента III:1 проведено измерение уровня активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), исследовано проведение по периферическим нервам (стимуляционная электромиография (ЭМГ)), нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция 3, 10, 20, 30, 50 Гц, фармакологическая проба с 3,4-диаминопиридином (3,4-ДАП), ЭМГ одиночного мышечного волокна), проведены игольчатая ЭМГ, магнитно-резонансная томография мышц нижних конечностей, головы, электрокардиография, эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография грудной клетки.

Генетическое исследование. Образцы ДНК, полученные от III:1 и III:3, проанализированы с помощью полноэкзомного секвенирования (методом New Generation Sequencing, NGS). Полноэкзомное секвенирование было выполнено парноконцевым методом (2×90 пар оснований) на платформе IlluminaHiSeq 2000 с использованием системы обогащения таргетных последовательностей SureSelectV4 (51M). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило $85\times$. Потенциально патогенные мутации идентифицировались в сравнении с нормальным человеческим геномом, а обнаруженные

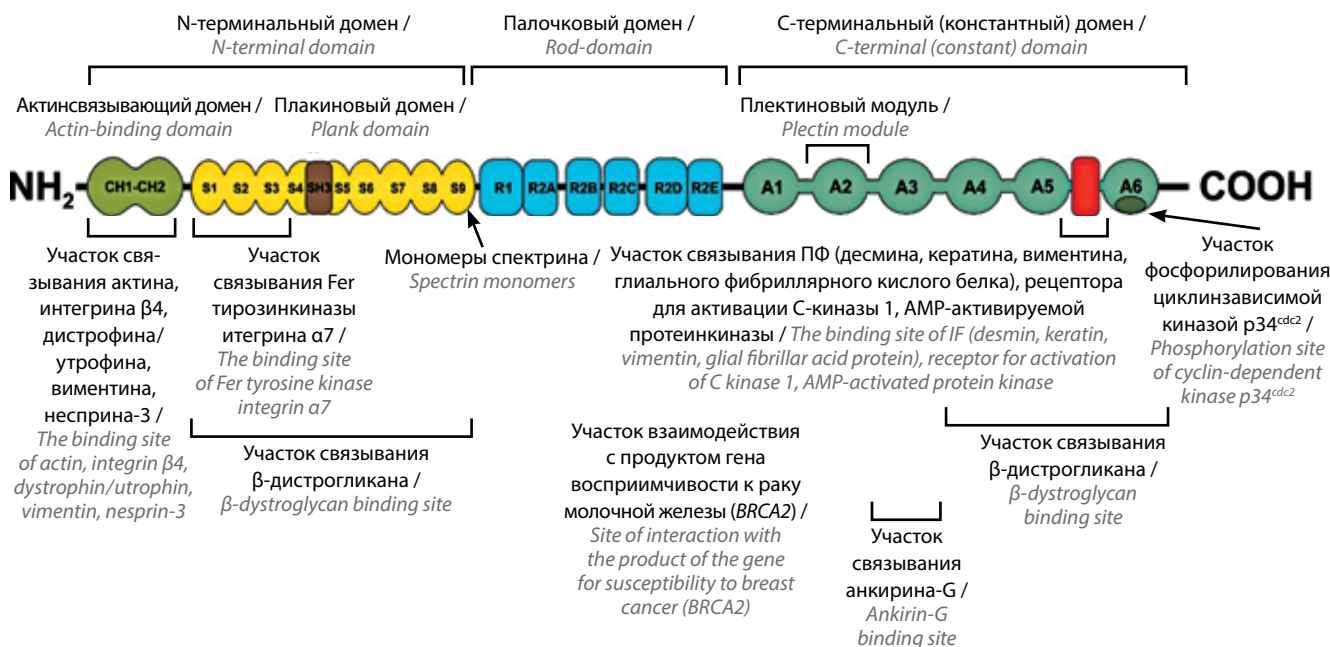


Рис. 1. Схема структуры белка плектина. ПФ — промежуточный филамент; AMP — аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа

Fig. 1. Scheme of the structure of the plectin protein. IF — intermediate filaments; AMP — adenosine monophosphate-activated protein kinase

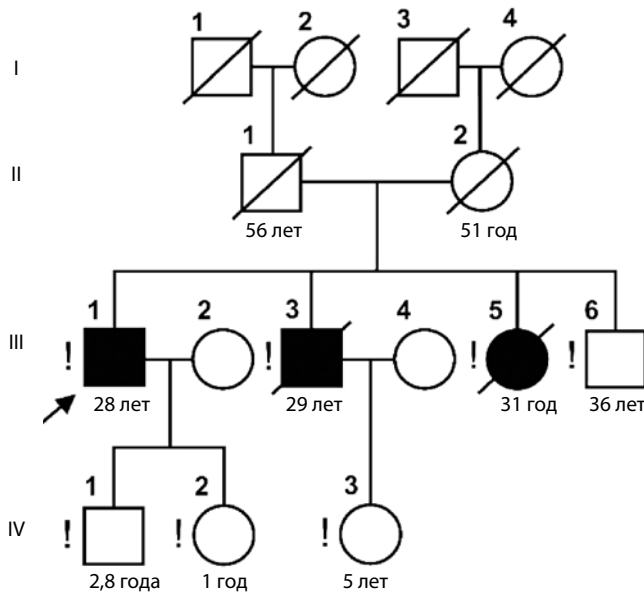


Рис. 2. Родословная семьи, включающая 3 sibсов с клиническими проявлениями поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q. Повторные обследования проводили только пробанду III:1, остальные sibсы обследованы однократно. Черные фигуры — больные члены семьи; восклицательный знак — члены семьи, обследованные автором

Fig. 2. Family tree, including 3 siblings with clinically manifestations of girdle-limb muscular dystrophy 2Q. Repeated examinations carried out only proband III:1, the remaining siblings were examined once. Black pieces — sick family members; exclamation mark — family members examined by the author

изменения подтверждались референсными методами (секвенирование по Сэнгеру и полимеразная цепная реакция). Биоинформатическая обработка выполнена Ф.А. Коноваловым (г. Москва).

Морфологическое исследование. Парафиновые срезы биоптата *m. vastus lateralis* пациента I окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, а также исследовали иммуногистохимически с антителами к плектину (кроличья антисыворотка #46 против rod-домена всех изоформ плектина была предоставлена Dr. Gerhard Wiche (Университет Вены, Австрия)), десмину, ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA), CD34, MHCfast (myosin heavy chains), MHCslow, Pax7, Myf5, миогенину. Анализ апоптоза мышечных волокон проводился с помощью выявления фрагментации ДНК методом Terminal deoxynucleotidyl transferase UTP nick end labeling (TUNEL, Abcam, Великобритания). В качестве контроля был использован аутопсийный материал икроножной мышцы здорового мужчины 30 лет (умерший вследствие субарахноидального кровоизлияния). Окрашенные срезы подвергались морфометрическому анализу. Часть биоптата была обработана для трансмиссионной электронной микроскопии по стандартной методике. Количественные результаты морфометрического анализа выражались в виде Ме (1-й квартиль; 3-й квартиль), подвергались статистическому анализу с помощью критерия Вилкоксона.

Клинические случаи

Все наблюдаемые пациенты (сibсы III:1, III:3, III:5) рождены в ходе нормально протекавших беременностей от клинически здоровых родителей. Смерть отца пробанда III:1 (II:1) наступила в 56 лет вследствие кардиопатологии, мать пробанда III:1 умерла в 51 год по причине опухоли печени. Семейный анамнез характеризовался отсутствием нервно-мышечных, дерматологических и частых респираторных заболеваний.

Пробанд III:1 (см. рис. 2), нормостенического телосложения, с избыточной массой тела (индекс массы тела 25,5), имел задержку самостоятельной ходьбы до 2,5-летнего возраста. В период раннего детства и юности отмечал умеренную слабость в мышцах тазового пояса, ограничивающую бег и прыжки. Выраженной мышечной слабости в мышцах плечевого пояса при повседневной активности не наблюдал, но не мог выполнять подтягивание на турнике. Также отмечал ограничение сгибания и наклонов в шейном отделе позвоночника. Мышечная слабость характеризовалась стабильным течением до 21 года с последующим прогрессированием в мышцах проксимальных отделов нижних конечностей в виде выраженного затруднения при подъеме по лестнице, вставании из положения сидя, удлинения приемов Говерса. Также появилась мышечная слабость при повседневной активности в мышцах плечевого пояса и разгибателях спины, преимущественно поясничной области. С 20 лет стал отмечать нарастание контрактур ахилловых сухожилий. В 23 года пациент III:1 утратил способность самостоятельно вставать из положения сидя и лежа. Самостоятельная ходьба по типу Тренделенбурга возможна до 40–50 м, при утомлении появляется стелпаж. С 23 лет появилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей, преимущественно в группе разгибателей, а с 24 лет — в дистальных отделах верхних конечностей, преимущественно в группе сгибателей и мышцах, обеспечивающих приведение большого пальца и мизинца (*m. flexor pollicis brevis*, *m. opponens pollicis*, *m. adductor pollicis*, *m. flexor digiti minimi brevis*, *m. opponens digiti minimi*). В возрасте 27 лет стал отмечать периодическую умеренную одышку при повседневной нагрузке в вечернее время, а также эпизодическую одышку в покое (чаще ночью) длительностью от нескольких часов до 5–7 сут, полностью самостоятельно купирующуюся.

При неврологическом обследовании у пациента III:1 выявлен периферический тетрапарез. Симметричное снижение мышечной силы наиболее выражено в проксимальных отделах — до 2 баллов, в дистальных — до 4 баллов; больше в нижних конечностях (за счет мышц тазового пояса, задней группы мышц бедра, передней группы мышц голени) — до 2 баллов, чем в верхних — до 2,5 балла (мышцы плечевого пояса, сгибателей предплечья и кисти). Мышечная сила значительно снижена в аксиальной мускулатуре спины, преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника. Краниальная и глоточная мускулатура интактна. Амиотрофии преобладали

в мышцах плечевого пояса, сгибательной группе проксимальных отделов верхних конечностей и паравerteбральной мускулатуре, формируя крыловидные лопатки. Характерным аспектом является наличие гипертрофии *m. gastrocnemius*, *m. quadriceps femoris*, в меньшей степени — *m. deltoideus* и *caput laterale m. triceps brachii*. Отсутствовали сгибательно-локтевые и ахилловы рефлекс (табл. 1).

Объем активных движений ограничен: не может самостоятельно встать из положения сидя, сесть из положения лежа, самостоятельная ходьба до 15–20 м. Вследствие мышечной слабости в верхних конечностях ограничено сгибание и отведение плеч до 45 градусов; в нижних конечностях: кратковременное сгибание

рывковым движением в тазобедренных суставах сидя, разгибание 0 градусов, приведение в тазобедренных суставах до 30 градусов. Отмечено, что невозможно полное противопоставление большого пальца и мизинца вследствие слабости соответствующих мышц кисти. Суставные контрактуры в шейном отделе позвоночника ограничивают сгибание шеи до 30–45 градусов, разгибание до 45 градусов и наклоны до 20 градусов. В голеностопных суставах — сгибательные сухожильные контрактуры до 20 градусов справа и 10 градусов слева (рис. 3а–в, д).

Пациенты III:3 и III:5 характеризовались астеническим телосложением с дефицитом массы тела (индексы массы тела 16,7 и 16,2 соответственно). Выраженность

Таблица 1. Характеристика фенотипа сибсов III:1, III:3, III:5

Table 1. Characteristics of the siblings phenotype III:1, III:3, III:5

Показатель Indicator	III:1, 28 лет III:1, 28 y. o.	III:3, 27 лет III:3, 27 y. o.	III:5, 30 лет III:5, 30 y. o.
Возраст дебюта, лет Age of debut, y. o.	2,5—3	2	2
Первичная локализация Primary localization	Проксимальные отделы нижних конечностей Proximal lower extremities	Проксимальные отделы верхних и нижних конечностей Proximal upper and lower limbs	
Доминирующий паттерн Dominant pattern	Проксимальный тетрапарез с преобладанием в нижних конечностях Proximal tetraparesis with a predominance in the lower extremities		
Окружность головы, см Head circumference, cm	60	54	51
Окружность груди, см Chest circumference, cm	101	85	80
Окружность плеча, см Shoulder circumference, cm	27/28	22/22	18/17
Окружность предплечья, см Forearm circumference, cm	30/30	27/27	23/22
Окружность бедра, см Thigh circumference, cm	54/55	33/33	30/31
Окружность голени, см Shin circumference, cm	44/45	39/41	39/39
Сгибатели головы, баллы Head flexors, points	3	3	3
Разгибатели головы, баллы Head extensors, points	4	4	3
Подъем плеч, баллы Shoulder lift, points	4/4	4/4	3,5/3
Отведение плеч, баллы (градусы) Shoulder abduction, points (degrees)	2/2,5 (−45)	3/3 (−60)	2,5/3 (−50)
Сгибатели предплечий, баллы Forearm flexors, points	3/3 (−130)	2/2	2/2
Разгибатели предплечий, баллы Forearm extensors, points	4/4	4/4	3,5/4
Сгибание кистей, баллы Brush flexion, points	4	4/3,5	4/4

Окончание таблицы

The end of table

Показатель Indicator	III:1, 28 лет III:1, 28 y. o.	III:3, 27 лет III:3, 27 y. o.	III:5, 30 лет III:5, 30 y. o.
Разгибание кистей, баллы Extension of brushes, points	4,5/5	4/4	3,5/4
Кистевая динамометрия, баллы Hand dynamometry, points	6/4	3/4	2/2
Сгибатели бедер, баллы Hip flexors, points	2/2	2/2	2/2
Разгибатели бедер, баллы Hip extensors, points	1/2	2/2	2/2
Приводящие мышцы бедер, баллы Adducting thigh muscles, points	2/2 (−30)	2/2 (−30)	3/3 (−20)
Отводящие мышцы бедер, баллы Hip muscles, points	3/3	3/3,5	3/3
Сгибатели голеней, баллы Shin flexors, points	1/2	1/1	1/1
Разгибание голеней, баллы Leg extension, points	3,5/4	3/3	3/3
Сгибатели стоп, баллы Flexor feet, points	5/5	4,5/5	4/4
Разгибатели стоп, баллы Extensor feet, points	2/3	2,5/3	3/3
Гипертрофия икроножных мышц Hypertrophy of the calf muscles	Умеренная Mild	Выраженная Pronounced	
Сгибательно-локтевые рефлексы Flexion-elbow reflexes	Отсутствуют Absent		
Карпорадиальные рефлексы Carpo-radial reflexes	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	
Коленные рефлексы Knee reflexes	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	
Ахилловы рефлексы Achilles reflexes	Отсутствуют Absent		
Атрофии Atrophy	Мышцы плечевого пояса, сгибатели проксимальных отделов верхних конечностей, паравертебральные мышцы Shoulder muscles, flexors of the proximal upper limbs, paravertebral muscles	Мышцы плечевого пояса, сгибатели проксимальных отделов верхних конечностей, паравертебральные мышцы, задняя группа мышц бедра Shoulder muscles, flexors of the proximal upper limbs, paravertebral muscles, back thigh muscle group	
Гипертрофии Hypertrophy	m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris, m. triceps brachii		
Ригидность позвоночника Spinal stiffness	Шейный отдел Cervical	Шейный, грудной отделы Cervical, thoracic	
Контрактуры ахилловых сухожилий (градусы) Achilles tendon contractures (degrees)	−15−20	−20−25	
«Осиная» талия Aspen waist	−	+	+
Крыловидные лопатки Pterygoid scapula	Умеренные Mild	Выраженные Pronounced	

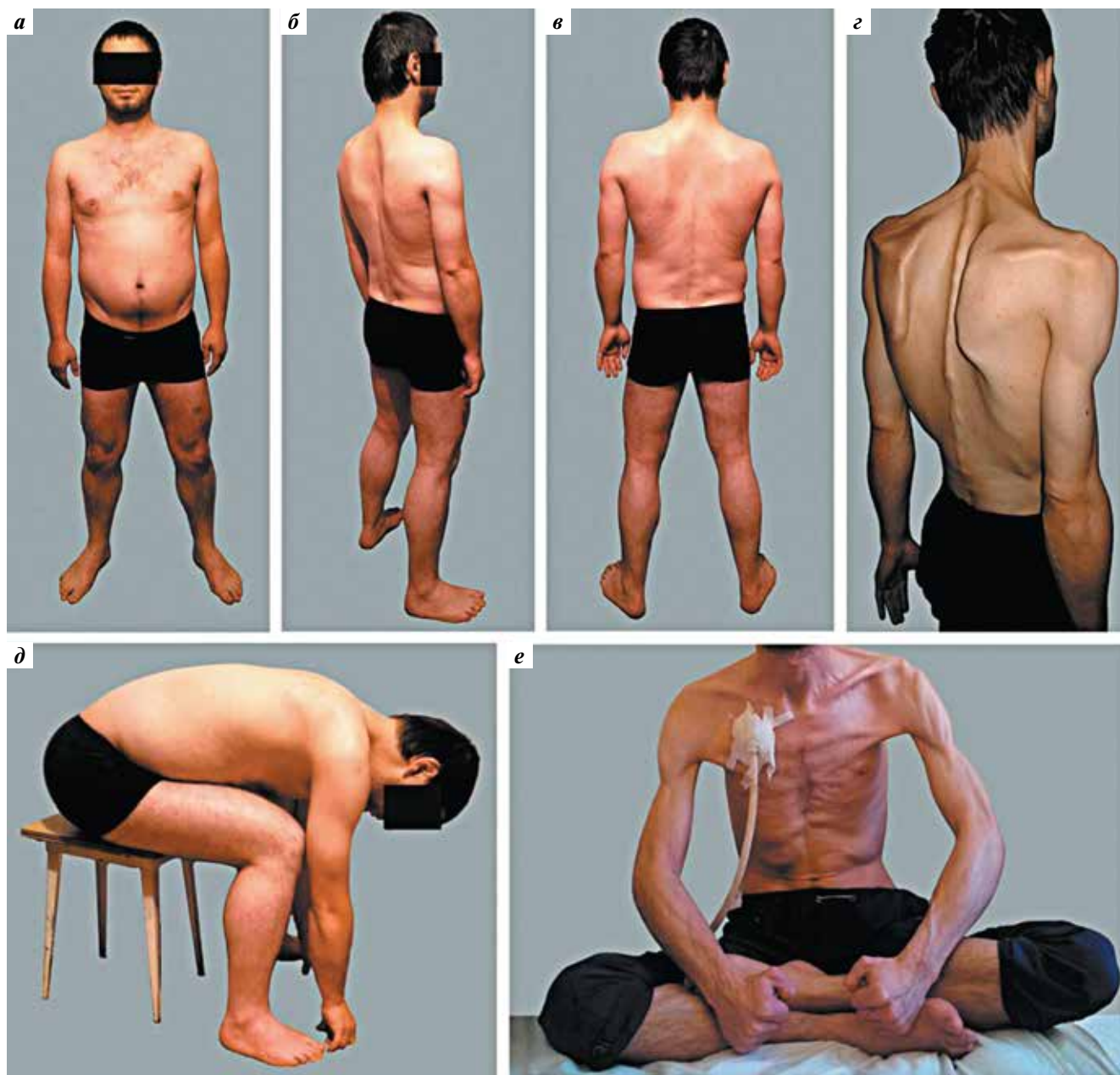


Рис. 3. Фенотип пробандов: а–в, д – пробанд III:1, 27 лет: гипертрофия в *m. gastrocnemius* и *caput laterale m. triceps brachii*, гипотрофии мышц плечевого пояса, сгибательной группы проксимальных отделов верхних конечностей и паравертебральной мускулатуры; г, е – пробанд III:3, 28 лет: выраженные амиотрофии мышц плечевого пояса, сгибательной группы проксимальных отделов верхних конечностей и паравертебральной мускулатуры

Fig. 3. The phenotype of probands: а–в, д – proband III:1, 27 y. o.: hypertrophy in *m. gastrocnemius* and *caput laterale m. triceps brachii*, muscular hypotrophy of the shoulder girdle, flexion group of the proximal upper limbs and paravertebral muscles; г, е – proband III:3, 28 y. o.: pronounced amyotrophy of the shoulder girdle muscles, flexion group of the proximal upper limbs and paravertebral muscles

и распределение мышечной слабости, амиотрофии и гипертрофии были сходными с фенотипом пациента III:1. Отличительными моментами являлись более выраженная гипертрофия икроножных мышц и распространение суставных контрактур на шейный и грудной отделы позвоночника. В возрасте 27–30 лет у них появились эпизоды самостоятельно купирующейся одышки при незначительной физической нагрузке и в покое длительностью от нескольких часов до месяца. В возрасте 31 года

пациент III:5 умер от прогрессирующей дыхательной недостаточности (рис. 3г, е). У пациента III:3 в возрасте 29 лет на фоне эпизода одышки длительностью 2 нед развился спонтанный пневмоторакс, но, несмотря на успешное дренирование плевральной полости, наступила смерть (см. табл. 1).

Лабораторные и инструментальные исследования. У исследуемых сибсов (III:1, III:3, III:5) отмечена высокая активность сывороточной КФК (3500–4100 Ед/л).

Электронейромиографическое исследование не выявило нарушения скоростей проведения по нервам. Выполнение игольчатой ЭМГ позволило выявить потенциалы двигательных единиц «миопатического типа». При первичном исследовании пациента III:1 в 2014 г. (24 года) тест ритмической стимуляции 3 Гц был проведен только на *m. orbicularis oculi* (декремент М-ответа 3–4 %) и *m. digiti minimi* (инкремент М-ответа 2–4 %). Повторное ЭНМГ-исследование в 2017 г. (28 лет) позволило выявить при ритмической стимуляции 3 Гц нарушение нервно-мышечной проводимости по постсинаптическому типу, преимущественно в проксимальных отделах верхних конечностей (*m. deltoideus* — 57 %; *m. trapezius* — 13 %), при минимальных изменениях в мимической мускулатуре и отсутствии изменений в дистальных отделах конечностей (*m. orbicularis oculi* — 7 %, *m. nasalis* — 4,5 %, *m. digiti minimi* — 6 %). Декремент М-ответа по амплитуде при тетанизации (50 Гц) *m. digiti minimi* составил 13,5 %. Спустя 40 мин после использования 10 мг 3,4-ДАП (*Firdapse*) *per os* отмечена обратимость дефекта нервно-мышечной проводимости: декремент изменился с 47,2 до 11 % в *m. deltoideus* (на 77 % относительно начального декремента) и с 13,1 до 5,8 % в *m. trapezius* (на 55 % относительно начального декремента). При выполнении ЭМГ одиночного мышечного волокна в *m. orbicularis oculi* выяв-

лено повышение показателей MCD (*mean difference between consecutive discharges*, средняя величина разностей последовательно полученных межимпульсных интервалов) — 70,2 мкс и MSD (*mean sorted-data difference*, среднее значение отсортированных величин разностей межимпульсных интервалов) — 79,5 мкс.

Электрокардиографические изменения в грудных отведениях, выявленные у пробанда III:1 и его брата III:3, характерны для неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Подобные изменения могут быть связаны с перегрузкой правого желудочка и прохождением части ветвей проводящей системы через высоко расположенную папиллярную мышцу правого желудочка. Кроме того, выявление синдрома ранней реполяризации в правых отведениях, укорочение интервала QT = 0,316 (PQ = 0,18; частота сердечных сокращений 100 уд/мин) и внезапная смерть III:3 в 29 лет позволяют предположить сходство с синдромом Бругада типов 2, 3. Также выявлены электрофизиологические признаки очаговых изменений миокарда: в передней стенке левого желудочка у III:3; в передней стенке левого желудочка и межпредсердной перегородке пациента III:5, что является отражением перехода длительно существовавшей миокардиодистрофии в очаговый кардиосклероз (рис. 4в–е). В ходе выполнения эхокардиографии патологии не выявлено.

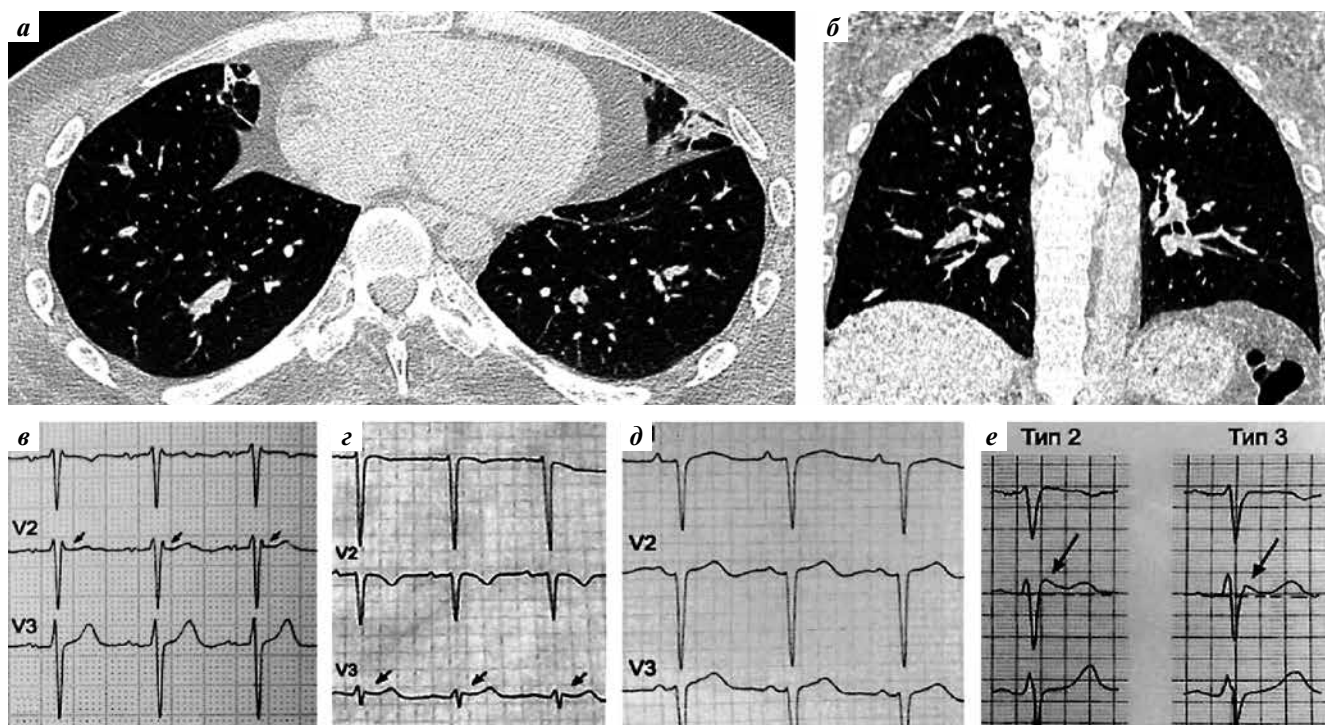


Рис. 4. Результаты инструментальных обследований пробандов: а, б — компьютерная томография органов грудной клетки: признаки бронхолитита, субсегментарных ателектазов в базальных отделах обоих легких и плевропульмональные спайки в верхушках обоих легких; электрокардиография, отведения V1–V3: в — пробанд III:1, 27 лет; г — пробанд III:3, 29 лет; д — пробанд III:5, 31 год; е — картина при синдроме Бругада 2-го и 3-го типов. Стрелками отмечены эхокардиографические признаки ранней реполяризации

Fig. 4. The results of instrumental examinations of probands: а, б — computed tomography of the chest organs: signs of bronchiolitis, subsegmental atelectasis in the basal parts of both lungs and pleuropulmonary adhesions in the apices of both lungs; electrocardiography, assignments V1–V3: в — proband III:1, 27 y. o.; г — proband III:3, 29 y. o.; д — proband III:5, 31 y. o.; е — picture with Brugada syndrome of type 2 and 3. The arrows indicate electrocardiography signs of early repolarization

При выполнении рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки ПП:1 выявлены признаки бронхопневмонии, субсегментарных ателектазов в базальных отделах обоих легких, плевропунгуляционные спайки в верхушках обоих легких (рис. 4а, б).

При выполнении магнитно-резонансной томографии головы выявлена картина пустого турецкого седла (толщина гипофиза 2 мм), неравномерное расширение субарахноидального пространства по конвексимальной поверхности лобной и теменной долей, выраженное расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена.

На серии магнитно-резонансных (МР) томограмм определяется наиболее выраженное повышение интенсивности МР-сигнала от *mm. adductores, m. semitendinosus, m. semitendinosus, m. biceps femoris, m. gluteus maximus et medius* (4 балла), менее выраженные изменения от *m. vastus intermedius, m. vastus medialis, m. sartorius* (3 балла). Наименее выраженные дистрофические изменения характерны для *m. rectus femoris* и *m. gracilis* (1–2 балла). На уровне средней и нижней трети голени определяется повышение интенсивности сигнала от *m. peroneus longus et brevis* и *m. soleus*, свидетельствующее о соединительнотканной и жировой дегенерации (4 балла). В меньшей степени дистрофические изменения представлены в передней группе мышц голени и *m. gastrocnemius* (3 балла) при практически интактных *m. tibialis posterior* и *m. flexor digitorum longus* (1–2 балла).

При компьютерно-томографическом исследовании мышц туловища отмечены выраженные диффузные дистрофические изменения в паравертебральных мышцах с преобладанием на поясничном уровне (снижение рентгеновской плотности до $-70...-60$ HU (Hounsfield units); тип 3 паттерна. Также следует отметить минимальные дистрофические изменения межреберных мышц (рис. 5).

Генетическое исследование. Путем секвенирования образца ДНК пробанда ПП:1 была установлена новая мутация в экзоне 1f гена *PLEC* с. 145047583C>A, в гомозиготном состоянии с терминацией в 20-м положении (p.Glu20Ter) полипептидной цепочки.

Морфологическое исследование. Основные результаты морфометрического исследования биоптата пациента ПП:1 приведены в табл. 2. Анализ структуры мышечной ткани показал увеличение внутридифферонной и морфологической гетероморфии: мышечные волокна имели различные (округлую, вытянутую, многоугольную) форму на поперечном сечении и размеры. При этом в биоптате пациента обнаруживались многочисленные центральноеядерные мышечные волокна и мышечные волокна с интернализированным ядром, единичные некротизированные мышечные волокна, но отсутствовала лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. Метод TUNEL не выявил апоптоза мышечных волокон. Обнаружен умеренный фиброз и отек эндомизия.

Иммунофлуоресцентное окрашивание с антителами к плектину выявило потерю плектина в сарколемме мышечных волокон в изучаемом биоптате и его скопления

в виде неупорядоченных различных по размерам и форме агрегатов с нечеткими границами в саркоплазме (рис. 6). Ранее было показано, что If-изоформа плектина служит линкером между дистрофин-дистрогликановым комплексом сарколеммы и Z-линиями через десмин [10]. Иммуногистохимическое окрашивание выявило неравномерное распределение десмина в мышечных волокнах биоптата пациента ПП:1 с его аккумуляцией по периферии, что указывает на дезорганизацию цитоскелета мышечных волокон вследствие потери плектина.

Патогистологический анализ показал изменение соотношения быстрых/медленных мышечных волокон в биоптате пациента ПП:1 по сравнению с данными литературы со сдвигом в сторону медленных волокон (52,03 и 47,97 % соответственно, в норме в *m. vastus lateralis* соотношение быстрых/медленных мышечных волокон 67,3 и 37,8 % соответственно [11]). Мышечные волокна наименьшего диаметра экспрессировали преимущественно МНСfast.

Количественный анализ рабдомиогенного дифферона показал, что на фоне тенденции к снижению общего количества миосателлитов в изучаемом биоптате (доля Pax7-позитивных ядер в изучаемом биоптате $48,66 \pm 4,15$ %, в контроле $57,33 \pm 7,05$ %) наблюдается достоверное усиление активации миосателлитов (доля Myf5-позитивных ядер $37,64 \pm 10,24$ %, в контроле $2,27 \pm 1,79$ %). При этом в биоптате пациента обнаружена единственная миотуба, как и в контроле. Это позволяет сделать вывод об активированном, но не эффективном рабдомиогенезе.

Окрашивание с антителами к CD34 показало неравномерное развитие капиллярного русла. Капилляры располагались отдельными скоплениями, при этом среднее соотношение количества капилляров и количества мышечных волокон не отличалось от контрольного образца ($2,90 \pm 0,07$ и $2,96 \pm 0,86$ соответственно).

Анализ экспрессии PCNA (proliferating cell nuclear antigen) показал тенденцию к снижению пролиферативной активности клеток мышечного дифферона и клеток в эндомизии и усилению пролиферации эндотелия в изучаемом биоптате по сравнению с контролем, однако статистически достоверных различий не выявлено (см. табл. 2).

При электронно-микроскопическом исследовании скелетных мышц выявлены изменения как дистрофического, так и деструктивного характера, затрагивающие и мышечную ткань, и кровеносные сосуды.

В смещенных к центру ядрах мышечных волокон выявлена складчатость нуклеолеммы (рис. 7а, б), нуклеоплазма имела сниженную электронную плотность, в ней обнаружены электронно-плотные глыбки — вероятно, остатки ядрышка (см. рис. 7б), совокупно формирующие диффузно-гомогенный рисунок хроматина. Перинуклеарно сформированы разреженные пространства неправильной формы, лишенные каких-либо органелл, включающие некоторое количество пылевидного цитоплазматического субстрата.

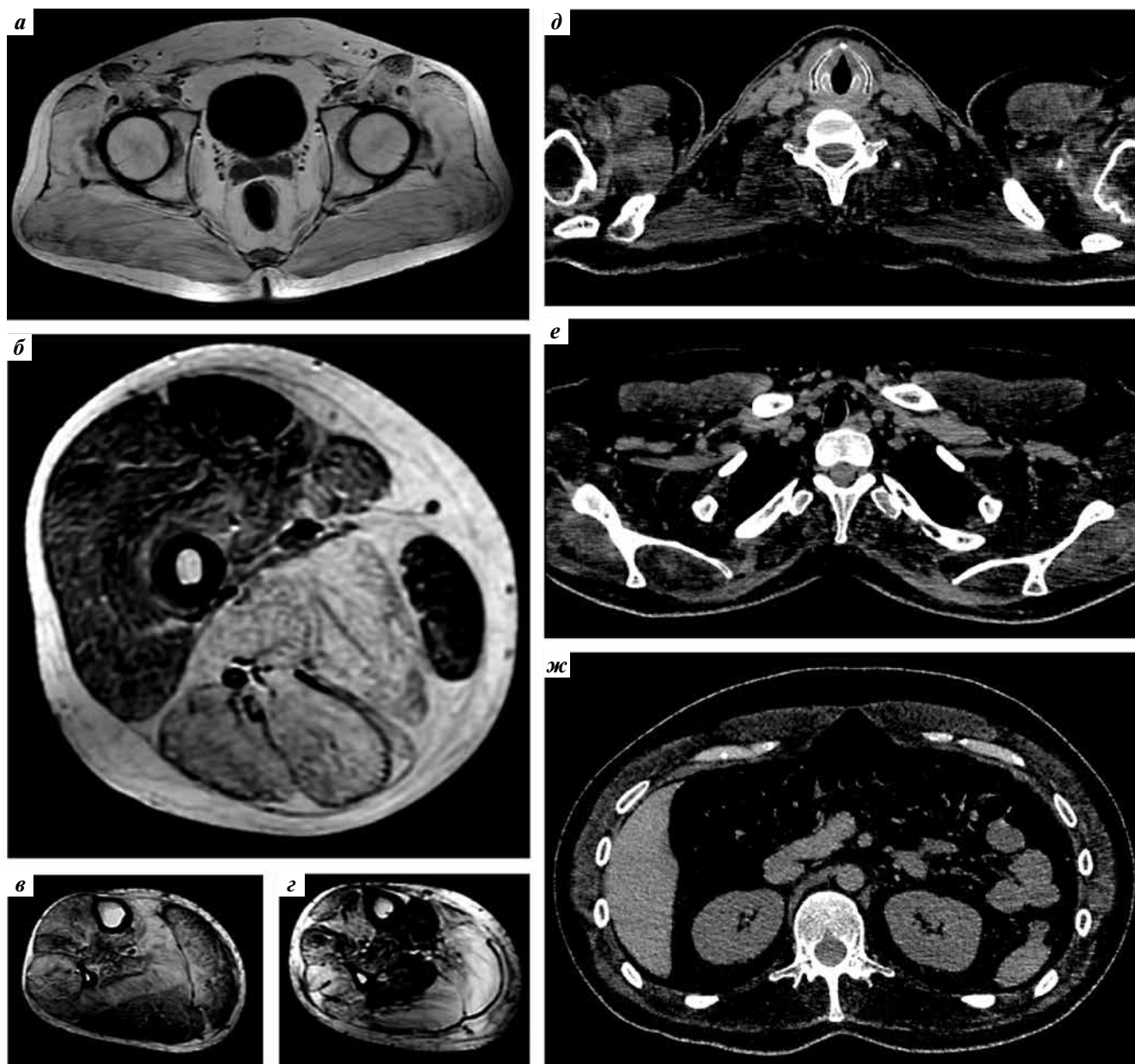


Рис. 5. Результаты магнитно-резонансной томографии мышц тазового пояса и нижних конечностей (T1-взвешенные изображения) пробанда III: 1: а – уровень тазобедренных суставов; б – средняя треть бедра; в – средняя треть голени; г – нижняя треть голени; компьютерной томографии мышц туловища пациента III: 1: д – уровень Th1; е – уровень Th4; жс – уровень L1. Наиболее выраженные дистрофические изменения в *mm. adductores, m. semitendinosus, m. biceps femoris, m. gluteus maximus и medius*, наименее выраженные – в *m. rectus femoris и m. gracilis*. Среди мышц голени наиболее изменены *m. peroneus longus и brevis и m. soleus* при практически интактных *m. tibialis posterior и m. flexor digitorum longus*. Выраженные дистрофические изменения выявлены в паравертебральных мышцах при минимальном вовлечении межреберных мышц

Fig. 5. The results of magnetic resonance imaging of the muscles of the pelvic girdle and lower extremities (T1 weighted images) proband III: 1: а – the level of the hip joints; б – the middle third of the thigh; в – the middle third of the leg; г – the lower third of the leg; computed tomography of the muscles of the trunk of the patient III: 1: д – Th1 level; е – Th4 level; жс – L1 level. The most pronounced dystrophic changes in *mm. adductores, m. semitendinosus, m. biceps femoris, m. gluteus maximus and medius*, the least pronounced – *m. rectus femoris and m. gracilis*. Among the muscles of the lower legs, *m. peroneus longus and brevis and m. soleus* with almost intact *m. tibialis posterior and m. flexor digitorum longus*. Pronounced dystrophic changes were detected in the paravertebral muscles with minimal involvement of the intercostal muscles

Обнаружены частичное нарушение целостности сарколеммы, расширение субсарколеммальных пространств, в которых имеется хлопьевидный детрит.

Базальная мембрана мышечного волокна неравномерно расширена, образует утолщения, гомогенность

мембраны в которых нарушена. Часто вблизи миофибрилл обнаруживаются коллагеновые волокна. Для мышечной ткани пациента характерно нарушение структуры саркомеров: Z-линии неправильной зигзагообразной формы, истонченные миофибриллы (рис. 7в, д, е) подвержены

Таблица 2. Морфометрическая характеристика *m. vastus lateralis* пробанда III:1Table 2. Morphometric characteristic *m. vastus lateralis* proband III:1

Морфометрический показатель Morphometric indicator	Мутация Mutation	Контроль Control
Площадь поперечного сечения мышечных волокон (диапазон), мкм ² Cross-sectional area of muscle fibers (range), μm ²	3116,26 (2148,52–4461,15)	3580,99 (3163,75–3965,22)
Доля центральоядерных мышечных волокон, % The share of central nuclear muscle fibers, %	39,37 ± 7,76	1,37 ± 0,15*
Относительная площадь соединительной ткани, % The relative area of connective tissue, %	17,58 ± 0,01	1,64 ± 0,38*
Доля волокон, экспрессирующих тяжелые цепи быстрого/медленного миозина, % The proportion of fibers expressing heavy chains of fast/slow myosin, %	52,03/47,97	67,3/37,8 (по М.А. Johnson и соавт., 1973 [11]) (according to M.A. Johnson et al., 1973 [11])
Доля Pax7-позитивных ядер, % The share of Pax7-positive nuclei, %	48,66 ± 4,15	57,33 ± 7,05
Доля Myf5-позитивных ядер, % The share of Myf5-positive nuclei, %	37,64 ± 10,24	2,27 ± 1,79*
Соотношение «количество капилляров/количество мышечных волокон» The ratio «the number of capillaries/number of muscle fibers»	2,90 ± 0,07	2,96 ± 0,86

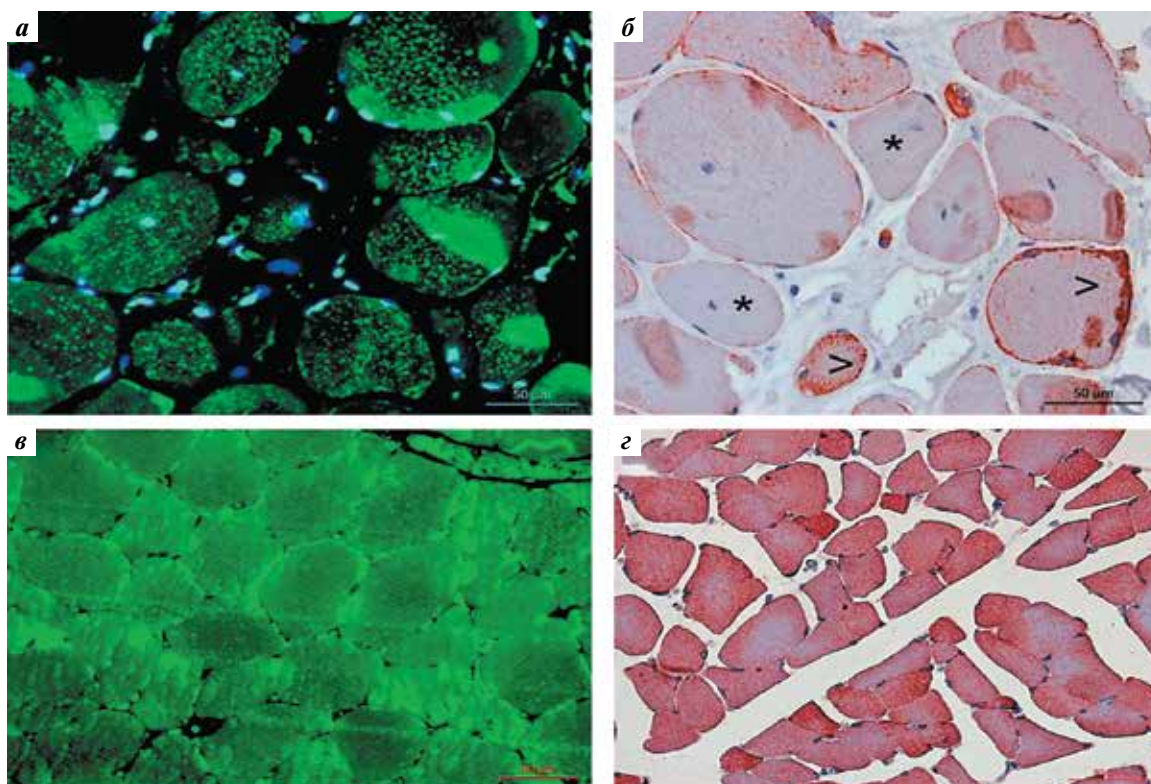
*Статистическая значимость различий данных $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).*Statistical significance of data differences $p < 0.05$ (Wilcoxon test).

Рис. 6. Морфологическое исследование среза мышцы пробанда III:1 (*m. vastus lateralis*): а — окрашивание иммунофлуоресцентным методом с антителами к плектину (зеленый), ядра докрашены DAPI (синий), потеря мембраносвязанного плектина и его агрегатов в цитоплазме; б — иммуногистохимическое окрашивание среза мышцы с антителами к десмину, * — потеря десмина в отдельных мышечных волокнах, > — накопление десмина по периферии волокон; в, г — контроль

Fig. 6. Morphological study of a slice of a muscle of proband III:1 (*m. vastus lateralis*): а — immunofluorescence staining with antibodies to pectin (green), nuclei stained with DAPI (blue), loss of membrane-bound pectin and its aggregates in the cytoplasm; б — immunohistochemical staining of a muscle section with antibodies to desmin, * — loss of desmin in individual muscle fibers, > — accumulation of desmin around the periphery of the fibers; в, г — control

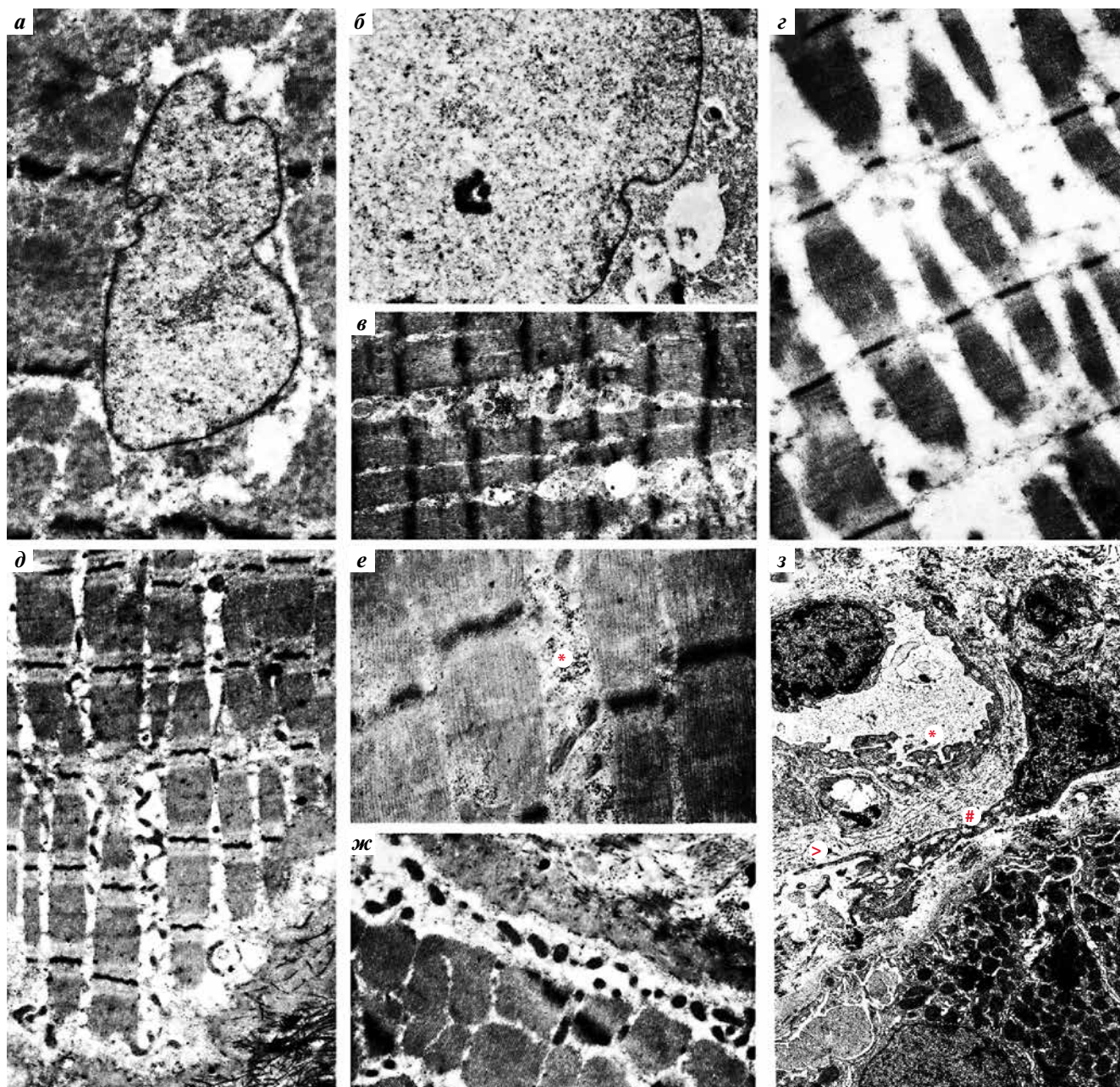


Рис. 7. Электронограмма скелетной мышечной ткани пробанда III:1 (*m. vastus lateralis*): а, б — ядро мышечного волокна и перинуклеарная область ($\times 14\,000$, $\times 17\,000$ соответственно); в, д, е — истончение и продольный («бамбуковый») распад миофибрилл, их частичный лизис, * — митохондрии извитой формы ($\times 14\,000$, $\times 7\,000$, $\times 17\,000$ соответственно); з — лизис миофибрилл, просветление саркоплазмы ($\times 14\,000$); ж — скопление полиморфных митохондрий, распад миофибрилл ($\times 17\,000$); з — изменения в структуре мышечного волокна, * — капилляр, > — отекая и расщепленная базальная мембрана, # — пероцит в расщеплении базальной мембраны ($\times 7\,000$)

Fig. 7. Electron-diffraction pattern of skeletal muscle tissue of proband III:1 (*m. vastus lateralis*): а, б — the core of the muscle fiber and the perinuclear region ($\times 14\,000$, $\times 17\,000$, respectively); в, д, е — thinning and longitudinal («bamboo») decomposition of myofibrils, their partial lysis, * — convoluted mitochondria ($\times 14\,000$, $\times 7\,000$, $\times 17\,000$, respectively); з — lysis of myofibrils, enlightenment of the sarcoplasm ($\times 14\,000$); ж — accumulation of polymorphic mitochondria, decay of myofibrils ($\times 17\,000$); з — changes in the structure of muscle fiber, * — capillary, > — edematous and split basal membrane, # — pericyte in the cleavage of the basement membrane ($\times 7\,000$)

мелкоглыбчатому распаду, показан лизис с просветлением саркоплазмы (см. рис. 7д).

Изменениям подвержены также и митохондрии мышечных волокон. Обращают на себя внимание субсарколеммальные и межфибриллярные скопления (до 30 штук) полиморфных мелких митохондрий с электронно-плот-

ным матриксом (см. рис. 7д) и отделившихся от эндоплазматического ретикулума рибосом (см. рис. 7е).

Деструктивными изменениями затронуты и микрососуды: цитоплазма эндотелиоцитов электронно-плотная, ультраструктуры и клеточные контакты не дифференцируются, ядра плотные с инвагинациями, базальная

мембрана набухшая и расщепленная. Кроме того, отмечен периваскулярный отек и фиброз (рис. 7з).

Обсуждение

Существует всего одно сообщение об изолированном миодистрофическом фенотипе ПКМД 2Q, в основе которого лежит мутация изоформы 1f плектина. В 2010 г. Н. Gundesli и соавт. сообщили о 6 больных из 3 несвязанных близкородственных турецких семей с аутосомно-рецессивной поясно-конечностной формой мышечной дистрофии (LGMD2Q; OMIM: 613723) [12]. У них была выявлена гомозиготная делеция 9-bp (1_9delATGGCCGGC) в экзоне 1f гена *PLEC*. Делеция включает иницирующий кодон. Фенотип характеризовался задержкой самостоятельной ходьбы до 2,5–3 лет, с последующим появлением и относительно стабильным течением мышечной слабости в нижних конечностях до 13–14 лет, проявляющейся в виде затруднения подъема по лестнице, бега. Далее отмечалось прогрессирование и вовлечение верхних конечностей с преобладанием проявлений в проксимальных отделах (Medical Research Council, MRC 3 ± 5). Утрата самостоятельного передвижения у одного из описанных пациентов происходила в конце второго 10-летия жизни. Мышечные гипертрофии не наблюдались. Вовлечения лицевой, экстраокулярной мускулатуры, кардиопатологии и дерматологических проявлений не выявлено. Миастенический синдром не был исключен. Исследование мышечного биоптата выявило 3-кратное снижение экспрессии *PLEC* и 100-кратное снижение экспрессии мРНК 1f-изоформы *PLEC* по данным qRT-PCR. Патогистологическое исследование выявило дистрофические изменения, потерю плектина в сарколемме мышечных волокон пациента, обнаруженные ультраструктурные изменения включали эндомизиальный и перимизиальный фиброз, интернализированные мышечные ядра, расширение системы Т-трубочек, разобщение базальной мембраны и сарколеммы мышечных волокон, появление пустых пространств между сарколеммой и саркомерами, дезорганизацию миофибрилл, дегенерацию митохондрий как следствие потери линкерной функции 1f-изоформы плектина.

В 2015 г. Z. Fattahi и соавт. представили сообщение о плектинопатии в изолированной кровнородственной иранской семье (2 больные сестры), динамика и характер клинических проявлений соответствовали вышеописанному клиническому примеру, за исключением дополнительных симптомов: птоза, офтальмопареза и дисфагии [13]. При полноэкзомном секвенировании выявлены гетерозиготные компаунд-мутации p.Gln1022Ter (с.3064C>T) и p.Gly3835Ser (с.11503G>A), локализованные в N- и C-терминальном глобулярных доменах плектина 1f, а также в других изоформах плектина. Исследование биоптатов мышц не выполнялось. Результаты ЭМГ-пробы ритмической стимуляции не опи-

саны. ЭМГ одиночного мышечного волокна (без указания исследуемой мышцы) не выявила патологии.

Клиническая картина описанного нами пациента соответствует описанному ранее фенотипу мутаций в изоформе 1f плектина (дебют в раннем детстве, поясно-конечностный фенотип миодистрофии, потеря способности самостоятельно передвигаться к 3-му десятилетию жизни), включая нормальные показатели функции сердца и отсутствие кожных поражений. Следует подчеркнуть характерные гипертрофии икроножных мышц для всех описанных случаев, а также значимые атрофии паравerteбральной мускулатуры, сопровождающиеся развитием контрактур шейного и грудного отдела позвоночника. Отличительной особенностью является наличие у данных пациентов легочных проявлений в виде бронхиолита и субсегментарных ателектазов. В клинической картине у описанных нами пациентов с 26–30 лет наблюдались эпизоды самостоятельно купирующейся одышки, имеющие в начале эпизодический характер при незначительной физической нагрузке и в покое (от нескольких часов до недель), но впоследствии приведшие к фатальной дыхательной недостаточности пациента III:5 и смерти от спонтанного пневмоторакса пациента III:3. На данный момент роль изоформы 1f плектина в развитии заболеваний легких не изучена, однако известно, что данная изоформа участвует в передаче механорецепторных стимулов от межклеточного матрикса через дистрогликан к внутриклеточным каскадам киназ ERK1/2 и AMPK в альвеолоцитах [14]. Показано, что активация AMPK и ERK1/2 может иметь цитопротективный эффект, их недостаточная активация в условиях мутации изоформы 1f плектина может приводить к повреждению альвеолоцитов и к запуску воспалительной реакции [15, 16]. Нельзя также исключить возможности повреждения альвеолоцитов вследствие разрушения фокальных адгезионных контактов, служащих связующим звеном между межклеточным матриксом и цитоскелетом и содержащих в своем составе плектин [17]. На данный момент вовлечение легких при плектинопатиях описано только для случаев буллезного эпидермолиза в виде повреждения слизистых трахеи и бронхов [18].

Иммуногистологический анализ подтвердил потерю плектина в сарколемме мышечных волокон, показанную в первом описанном случае ПКМД 2Q. При этом мы продемонстрировали субсарколеммную агрегацию десмина, описанную ранее во всех нозологиях плектинопатий, кроме ПКМД 2Q. Эти данные совместно с результатами ультрамикроскопического анализа подтверждают предположение о роли плектинов (и в частности изоформы 1f) как организаторов цитоскелета мышечных волокон, которые связывают между собой при участии десмина наружную ядерную оболочку и саркоплазматический ретикулум, митохондрии, саркомеры в область Z-дисков и дистрофин-

гликопротеиновый комплекс сарколеммы. Потеря плектина 1f вследствие мутации приводит к дезорганизации всей структуры, что проявляется в дезорганизации Z-дисков, деформации и дислокации митохондрий и интернализации ядер, несмотря на то что изоформа 1f напрямую не связана с данными структурами (рис. 7u).

Недавно на модели плектин-дефицитных мышей было показано, что изоформа 1f плектина необходима для поддержания целостности нейромышечного синапса, выступая линкером между ацетилхолиновыми рецепторами (AChR) и промежуточными филаментами цитоплазмы через белок рапсин [19]. Отсутствие изоформы плектина 1f приводит к нарушению кластеризации комплексов AChR-рапсина и уплощению постсинаптической мембраны. В то же время в случае, представленном Н. Gundesli и соавт. (2010), клинических проявлений миастенического синдрома не описано, но при этом не проводилось специализированного электрофизиологического тестирования, необходимого для его полного исключения [20]. Z. Fattahi и соавт. в 2015 г. описали 2 sibсов, имевших, кроме проксимальной мышечной слабости, птоз, диплопию и дисфагию, при этом электрофизиологических признаков миастенического синдрома не выявлено, а ответ на неутонченную «anti-myasthenic» терапию был отрицательным [13]. У описанного нами пациента на фоне постоянно сниженной мышечной силы из-за собственно миопатии выявлено обратимое нарушение нервно-мышечной проводимости, преобладающее в проксимальных мышечных группах и характеризующееся выраженным декрементом амплитуды М-ответа. Обратимость нервно-мышечного дефекта первоначально нами оценивалась с помощью антихолинэстеразной терапии (таблетки пиридостигмина гидрохлорида по 60 мг 3–4 раза в день), которая не привела к значимым клиническим и электрофизиологическим эффектам, как было описано К. Forrest и соавт. в 2010 г. у пациента 11 лет с EBS-MD-Mys [21]. Однако в семейном случае EBS-MD-Mys, описанном В. L. Banwell и соавт. и D. Selcen и соавт., показано отсутствие эффективности применения пиридостигмина бромид, тогда как умеренный клинический эффект был получен от эдрофония хлорида и 3,4-ДАП [22, 23]. В нашем случае положительный клинический эффект в виде купирования одышки и умеренного снижения мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей сопровождался компенсацией нервно-мышечной проводимости в виде значимого уменьшения декремента амплитуды М-ответа также при использовании только 3,4-ДАП. Опираясь на детальный анализ патоморфологических изменений и микроэлектродное исследование нервно-мышечных синапсов, проведенные В. L. Banwell и соавт., можно классифицировать описываемый миастенический синдром как постсинаптический. В частности, было описано уменьшение (на 37 %) и уплощение постсинаптической мембраны

с расширением синаптической щели при нормальной величине квантов высвобождаемого ацетилхолина и нормальном количестве AChR. Кроме того, снижение потенциала концевой пластинки на 48 % было обусловлено увеличением количества фетального типа AChR, имеющих более длительный период их открытия (в 2,5 раза). Таким образом, преимущественную эффективность 3,4-ДАП над антихолинэстеразными препаратами при формально постсинаптическом типе миастенического синдрома у пациентов с мутациями в гене *PLEC* можно объяснить большей значимостью увеличения количества ацетилхолина в расширенной и дефигурированной синаптической щели, чем продления взаимодействия ацетилхолина с преимущественно фетальными AChR. Подобные изменения можно сравнить с синдромом медленных каналов либо с регенерирующими нервно-мышечными синапсами, для последних, кроме повышения экспрессии фетальных AChR, свойственна меньшая величина и большее количество концевых пластинок, а также наблюдается истощение пула везикул в пресинаптической части в сочетании с признаками коллатерального спрутинга [22].

Электрокардиографические признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса у sibсов III:1 и III:3, вероятно, связаны с перегрузкой правого желудочка, поскольку структурных аномалий миокарда при эхокардиографии не выявлено. Синдром «быстро восходящей» ранней реполяризации в правых отведениях, синусовая тахикардия и укорочение интервала QT = 0,316 (PQ = 0,18; частота сердечных сокращений – 100 уд/мин), выявленные у sibсов III:1 и III:3, ранее были описаны у пациентов с простым буллезным эпидермолизом, ассоциированным с миодистрофическим синдромом и вовлечением миокарда. Описанные случаи представлены умеренной левосторонней гипертрофией миокарда у пациента 25 лет, дилатационной кардиомиопатией у пациента 40 лет [24], предсердной фибрилляцией со снижением фракции выброса до 46 % у 33-летней пациентки [25] и некомпактной левожелудочковой кардиомиопатией у пациента 18 лет [26]. Многие из представленных состояний ассоциированы с риском внезапной смерти и обусловлены дезинтеграцией вставочных дисков между кардиомиоцитами [27].

Иммуногистологический и ультраструктурный анализ позволил обнаружить поражения сосудистого русла в виде неравномерного распределения капилляров и структурных аномалий эндотелиоцитов. На сегодняшний день отсутствуют данные о роли изоформы 1f плектина в эндотелии. На плектин-дефицитных мышцах показана дезорганизация виментинового цитоскелета, плотных и адгезионных контактов в эндотелиоцитах, что проявлялось повышенной сосудистой проницаемостью и сниженной устойчивостью эндотелиоцитов к механическому стрессу [28].

Данное семейное наблюдение существенно расширяет представление о фенотипе ПКМД 2Q и является

первым в Российской Федерации. В качестве ассоциированных состояний для представленного пояснично-конечностного фенотипа выделены синдром диффузного поражения легочной ткани, миастенический синдром постсинаптического типа и синдром ранней реполяризации миокарда с укорочением интервала QT, клиническим эквивалентом которых являются эпизо-

дическая дыхательная недостаточность и высокий риск внезапной сердечной смерти. Мультисиндромальный характер поражения при ПКМД 2Q подчеркивает неоднозначность представления о цитоплинкерной роли изоформы If плектина только лишь в скелетной мускулатуре, ранее считавшейся ответственной за изолированный ПКМД-фенотип.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Winter L., Wiche G. The many faces of plectin and plectinopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):77–93. DOI: 10.1007/s00401-012-1026-0. PMID: 22864774.
2. Winter L., Staszewska I., Mihailovska E. et al. Chemical chaperone ameliorates pathological protein aggregation in plectin-deficient muscle. *J Clin Invest* 2014;124(3):1144–57. DOI: 10.1172/JCI71919. PMID: 24487589.
3. Rezniczek G.A., Winter L., Walko G., Wiche G. Functional and Genetic Analysis of Plectin in Skin and Muscle. *Methods Enzymol* 2016;569:235–59. DOI: 10.1016/bs.mie.2015.05.003. PMID: 26778562.
4. Gostynska K.B., Lemmink H., Bremer J. et al. A PLEC Isoform Identified in Skin, Muscle, and Heart. *J Invest Dermatol* 2017;137(2):518–22. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.032. PMID: 27769846.
5. Uniprot. URL <https://www.uniprot.org/uniprot/Q15149>.
6. Castanon M.J., Walko G., Winter L., Wiche G. Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve. *Histochem Cell Biol* 2013;140(1):33–53. DOI: 10.1007/s00418-013-1102-0. PMID: 23748243.
7. Winter L., Kuznetsov A.V., Grimm M. et al. Plectin isoform P1b and P1d deficiencies differentially affect mitochondrial morphology and function in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2015;24(16):4530–44. DOI: 10.1093/hmg/ddv184. PMID: 26019234.
8. Winter L., Türk M., Harter P.N. et al. Downstream effects of plectin mutations in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4(1):44. DOI: 10.1186/s40478-016-0314-7. PMID: 27121971.
9. Wiche G., Krepler R., Artlieb U. et al. Identification of plectin in different human cell types and immunolocalization at epithelial basal cell surface membranes. *Exp Cell Res* 1984;155(1):43–9. DOI: 10.1016/0014-4827(84)90766-3. PMID: 6386498.
10. Rezniczek G.A., Konieczny P., Nikolicet B. et al. Plectin If scaffolding at the sarcolemma of dystrophic (mdx) muscle fibers through multiple interactions with beta-dystroglycan. *J Cell Biol* 2007;176(7):965–77. DOI: 10.1083/jcb.200604179. PMID: 17389230.
11. Johnson M.A., Polgar J., Weightman D., Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;18(1):111–29. DOI: 10.1016/0022-510x(73)90023-3. PMID: 4120482.
12. Gundesli H., Cirak S., Dincer P. Pitfall of identifying a disease locus by using low-resolution SNP arrays. *J Mol Genet Med* 2011;5:264–5. DOI: 10.4172/1747-0862.1000047. PMID: 22190979.
13. Fattahi Z., Kahrizi K., Nafissi S. et al. Report of a patient with limb-girdle muscular dystrophy, ptosis and ophthalmoparesis caused by plectinopathy. *Arch Iran Med* 2015;18(1):60–4. DOI: 0151801/AIM.0014. PMID: 25556389.
14. Takawira D., Scott Budinger G.R., Hopkinson S.B., Jones J.C.R. A dystroglycan/plectin scaffold mediates mechanical pathway bifurcation in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2011;286(8):6301–10. DOI: 10.1074/jbc.M110.178988. PMID: 21149456.
15. Bonni A., Brunet A., West A.E. et al. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999;286(5443):1358–62. DOI: 10.1126/science.286.5443.1358.
16. Budinger G.R., Urich D., DeBiase P.J. et al. Stretch-induced activation of AMP kinase in the lung requires dystroglycan. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39(6):666–72. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0432OC. PMID: 18556591.
17. Eisenberg J.L., Beaumont K.G., Takawira D. et al. Plectin-containing, centrally localized focal adhesions exert traction forces in primary lung epithelial cells. *J Cell Sci* 2013;126(Pt16):3746–55. DOI: 10.1242/jcs.128975. PMID: 23750011.
18. Babic I., Karaman-Ilic M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(3):302–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002. PMID: 20044146.
19. Mihailovska E., Raith M., Valencia R.G. et al. Neuromuscular synapse integrity requires linkage of acetylcholine receptors to postsynaptic intermediate filament networks via rapsyn-plectin If complexes. *Mol Biol Cell* 2014;25(25):4130–49. DOI: 10.1091/mbc.E14-06-1174. PMID: 25318670.
20. Gundesli H., Talim B., Korkusuz P. et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform If, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2010;87(6):834–41. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.10.017. PMID: 21109228.
21. Forrest K., Mellerio J.E., Robb S. et al. Congenital muscular dystrophy, myasthenic symptoms and epidermolysis bullosa simplex (EBS) associated with mutations in the PLEC1 gene encoding plectin. *Neuromuscul Disord* 2010;20(11):709–11. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.06.003. PMID: 20624679.
22. Banwell B.L., Russel J., Fukudome T. et al. Myopathy, myasthenic syndrome, and epidermolysis bullosa simplex due to plectin deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(8):832–46. DOI: 10.1097/00005072-199908000-00006. PMID: 10446808.
23. Selcen D., Juel V.C., Hobson-Webb L.D. et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011;76(4):327–36. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820882bd. PMID: 21263134.
24. Bolling M.C., Pas H.H., de Visser M. et al. PLEC1 mutations underlie adult-onset dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):1178–81. DOI: 10.1038/jid.2009.390. PMID: 20016501.
25. Celik C., Uysal H., Heper A.O., Karaoglan B. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy and cardiac involvement. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005;6(4):157–61. DOI: 10.1097/01.cnd.0000159779.32828.e7. PMID: 19078768.

26. Villa C.R., Ryan T.D., Collins J.J. et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy and PLEC1 mutation. *Neuromuscul Disord* 2015;25(2):165–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.09.011. PMID: 25454730.
27. Andra K., Lassmann H., Bittner R. et al. Targeted inactivation of plectin reveals essential function in maintaining the integrity of skin, muscle, and heart cytoarchitecture. *Genes* 1997;11(23):3143–56. DOI: 10.1101/gad.11.23.3143. PMID: 9389647.
28. Osmanagic-Myers S., Rus S., Wolfram M. et al. Plectin reinforces vascular integrity by mediating crosstalk between the vimentin and the actin networks. *J Cell Sci* 2015;128(22):4138–50. DOI: 10.1242/jcs.172056. PMID: 26519478.

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, получение данных для анализа;
Р.В. Деев, М.О. Мавликеев, З.Р. Умаханова, А.А. Исаев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

П.Г. Ахмедова, Р.М. Магомедова, К.З. Зульфугаров: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

И.А. Чекмарева, И.А. Яковлев, Г.Д. Далгатова: получение данных для анализа;

Г.И. Якубовский: обзор публикаций по теме статьи;

В.А. Царгуш: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, obtaining data for analysis;

R.V. Deev, M.O. Mavlikeev, Z.R. Umakhanova, A.A. Isaev: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;

P.G. Akhmedova, R.M. Magomedova, K.Z. Zulfugarov: analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript;

I.A. Chekmareva, I.A. Yakovlev, G.D. Dalgatov: obtaining data for analysis;

G.I. Yakubovsky: a review of publications on the topic of an article;

V.A. Tsargush: review of publications on the topic of the article, analysis of the received data, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Н. Бардаков/S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Р.В. Деев/R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

З.Р. Умаханова/Z.R. Umakhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7084-0572>

Г.Д. Далгатова/G.D. Dalgatov: <https://orcid.org/0000-0001-7391-8793>

М.О. Мавликеев/M.O. Mavlikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3799-6169>

И.А. Чекмарева/I.A. Chekmareva: <https://orcid.org/0000-0003-0126-4473>

Конфликт интересов. Р.В. Деев — научный директор ПАО «Институт стволовых клеток человека»; И.А. Яковлев — генеральный директор ООО «Генотаргет»; А.А. Исаев — генеральный директор ПАО «Институт стволовых клеток человека».

Conflict of interest. R.V. Deev — Scientific Director of the Institute for Human Stem Cells PJSC; I.A. Yakovlev — General Director of Genotarget PJSC; A.A. Isaev — General Director of the Institute of Human Stem Cells OJSC.

Финансирование. Работа финансирована грантом Российского научного фонда (14-15-00916). Кроличья анти-плектин антисыворотка была любезно предоставлена профессором доктором Герхардом Вихом (Вена, Австрия).

Funding. This work was funded by a grant from the Russian Science Foundation (14-15-00916). Rabbit anti-pectin antiserum was kindly provided by Professor Dr. Gerhard Wiech (Vienna, Austria).

Благодарности. Выражаем благодарность заведующей лабораторией “GeneticO” (г. Москва) Е.А. Померанцевой и ее сотрудникам.

Acknowledgments. Our gratitude to the head of the laboratory “GeneticO” (Moscow) E.A. Pomerantseva and her staff.

Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных

Е.Л. Дадали^{1,2}, И.В. Шаркова¹, Г.Е. Руденская¹, С.С. Никитин³,
А.Ф. Муртазина^{1,3}, О.П. Рыжкова¹, А.Л. Чухрова¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Представлены клинико-генетические характеристики 9 больных с миопатией Нонака (GNE-миопатия) из России. В результате секвенирования экзона зарегистрировано 11 разных мутаций в гене GNE, 8 из которых были описаны ранее, а 3 — Cys203Ser, Met263CysfsTer и делеция целого гена — выявлены впервые. Описаны особенности клинических проявлений у больных сформированной выборки.

Ключевые слова: миопатия Нонака, ген GNE, GNE-миопатии, OMIM:605820

Для цитирования: Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Руденская Г.Е. и др. Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных. Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):56–66.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-56-66

Clinical and genetic characteristics of Nonaka myopathy (GNE-myopathy) in russian patients

E.L. Dadali^{1,2}, I.V. Sharkova¹, G.E. Rudenskaya¹, S.S. Nikitin³, A.F. Murtazina^{1,3}, O.P. Ryzhkova¹, A.L. Chukhrova¹

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Clinical and genetic characteristics of 9 patients with Nonaka myopathy (GNE-myopathy) from Russia are presented. As a result of exom sequencing, 11 different mutations were revealed in the GNE gene, 8 of which were described earlier, and 3 — Cys203Ser, Met263CysfsTer and deletion of the whole gene — were detected for the first time. The peculiarities of clinical manifestation of Russian patients with GNE-myopathy are described.

Key words: Nonaka myopathy, GNE gene, GNE-myopathies, OMIM:605820

For citation: Dadali E.L., Sharkova I.V., Rudenskaya G.E. et al. Clinical and genetic characteristics of Nonaka myopathy (GNE-myopathy) in Russian patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(3):56–66.

Введение

Миопатия Нонака (OMIM: 605820) — редкая дистальная миопатия с поздним дебютом и аутосомно-рецессивным наследованием, впервые описанная I. Nonaka и соавт. в 1981 г., также известная как дистальная миопатия с обранными вакуолями и GNE-миопатия [1]. Понятие GNE-миопатии более широкое, включающее 2 аллельных варианта, обусловленных мутациями в гене GNE, картированном на хромосоме 9p13.3 [2]. Этот ген также ответствен за развитие наследственной формы миозита с включениями, описанного Z. Argov и соавт. в 1984 г. [3].

Ген содержит 13 кодирующих экзонов. Его белковый продукт — бифункциональный фермент уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза/N-ацетилманозамин киназа — участвует в разных биохимических процессах, в том числе катализирует первые 2 этапа синтеза сиаловой кислоты в тканях [4].

Возраст дебюта при миопатии Нонака имеет широкий возрастной диапазон от 10 до 61 года (средний возраст 28 лет), что проявляется слабостью и гипотрофией мышц передней группы голени с развитием степпажа [5–8]. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее медленное течение с постепенным

распространением моторного дефицита на проксимальные группы мышц ног и тазового пояса. Мышцы рук вовлекаются в процесс спустя несколько лет. Особенностью этого варианта миопатии является сохранность четырехглавой мышцы, которая обычно не поражается даже в развернутых стадиях болезни, что хорошо прослеживается при динамической визуализации мышц. Кардиомиопатия, дыхательные нарушения и слабость мышц шеи описаны в отдельных сообщениях и только на поздних стадиях болезни [9]. Обычно пациенты утрачивают способность самостоятельной ходьбы через 5–10 лет от момента манифестации болезни [5].

Пациенты с миопатией Нонака выявлены в странах Северной Африки, Средней Азии, Ирана, Индии, Великобритании, Италии, Китая, среди цыган из Болгарии [3, 6, 8, 10–15] и сегодня идентифицировано более 270 мутаций в гене *GNE* [5]. Считается, что приблизительно распространенность *GNE*-миопатии составляет 1 (или немногим более) на 1 млн человек с более частой встречаемостью в Японии [5, 10, 11].

Анализ фенотипа пациентов с точковыми мутациями в гомозиготном состоянии показал выраженную внутрисемейную вариабельность, что предполагает только частичную зависимость клинических проявлений и их тяжести от типа мутации [15–17]. Общей проблемой редких болезней является сложность проведения репрезентативных исследований с получением достоверных клинико-генетических корреляций или их отсутствия.

Цель исследования — первое описание клинико-генетических характеристик группы больных с миопатией Нонака, диагностированных в России.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 9 больных (7 женщин и 2 мужчин) от 20 до 42 лет с *GNE*-миопатией из неродственных семей. Диагноз устанавливался на основании неврологического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии (ЭМГ) и результатов секвенирования экзона нового поколения.

Нейрофизиологическое обследование включало стандартное стимуляционное ЭМГ-исследование периферических моторных и сенсорных нервов, а также анализ потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности мышечных волокон скелетных мышц игольчатым электродом. Обследование проводили на электромиографах «Keypoint» (Дания) и «Нейрософт» (Россия).

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе

Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзона пациента составило ×98,5, количество целевых областей с покрытием ≥ ×10 – 93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0.2*mean) – 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen², MutationTaster, Proven and SIFT. Выявленные у пациентов варианты верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

У пациентов или их представителей было получено письменное информированное согласие на проведение всех перечисленных выше исследований и разрешение на анонимную публикацию результатов.

Результаты

Нами изучены клинико-генетические характеристики 9 больных в возрасте от 23 до 42 лет с установленным диагнозом *GNE*-миопатии. Особенности клинических проявлений представлены в табл. 1. Манифестация миопатии у всех пациентов в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст 23,4 года). У 6 из 9 больных заболевание дебютировало с симметричной слабости мышц голени. У 1 пациента парез стопы длительное время оставался асимметричным, у другого больного слабость мышц голени развивалась одновременно со слабостью мышц кисти. Важно отметить, что у 3 пациентов наряду с изменением походки среди первых жалоб были боли в пояснице и тазобедренных суставах. По анамнезу такие типичные клинические проявления, как ступаж и гипотрофия мышц голени, отмечены у всех больных. У 5 больных отмечена деформация стоп по типу полых или эквиноварусных. При осмотре у 7 пациентов выявлена переваливающаяся походка и приемы Говерса при вставании с корточек из-за слабости проксимальных мышц ног и тазового пояса, 5 – передвигались с поддержкой или в инвалидном кресле. Данные особенности моторного дефицита могут быть связаны с тем, что пациенты были осмотрены на разных сроках развития болезни. Сила мышц проксимальных и дистальных отделов рук снижена до 3,5–4 баллов у 5 больных. Коленные и ахилловы рефлексы резко снижены или не вызываются у 8 из 9 пациентов. Обращает на себя внимание то, что у 3 больных снижена сила разгибателей шеи до 1–2 баллов и у 2 – до 3–4 баллов. Уровень креатинфосфокиназы был нормальным у 2 пациентов, у 1 составил 1775 Ед/л, у остальных колебался в пределах 230–850 Ед/л.

Таблица 1. Клинико-инструментальные характеристики больных GNE-миопатией

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пол Sex	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F
Возраст на момент осмотра (лет) Age on clinical examination (years old)	23	20	26	36	29	27	42	32	23
Возраст дебюта (лет) Age of onset (years old)	18	18	23	25	24	26	29	28	20
Первые симптомы First symptoms	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Слабость мышц тазового пояса, боль в области тазобедренного сустава больше слева Pelvic muscle weakness, pain in the hip area more left	Асимметричная слабость дистальных мышц ног Asymmetric weakness of the distal muscles of the legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Боль в спине и слабость мышц тазового пояса Back pain and weakness of the muscles of the pelvic girdle	Слабость дистальных мышц рук и ног Weakness of the distal muscles of the arms and legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the distal muscles of the legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Нарушение походки по типу утиной Waddling gait
Гипотрофия голеней Hypotrophy of the lower legs	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Степаж Steppage	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Утиная походка Waddling gait	+	—	+	+	+	+	+	—	+
Трудности подъема по лестнице Difficulties of climbing stairs	+	+	+	+	+	+	+	—	+
Приемы Говерса Govers sign	+	+	+	+	+	+	+	—	+

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ходьба с поддержкой Walking with support	+	–	+	+	–	+	+	–	+
Поясничный гиперлордоз Lumbar hyperlordosis	+	–	–	+	+	+	+	–	+
Сила задней груп- пы проксимальных мышц ног (в бал- лах по MRC) Strength of the po- sterior upper leg muscle group (in MRC scores)	2	3,5–4	1–2	2–3	3,5–4	2	2–3	4	2–3
Сила мышц голеней (в баллах по MRC) Shin muscle strength (MRC scores)	1–2	3,5–4	1–2	1–2	3–3,5	3,5–4	1–2	2	2
Сила мышц стоп (в баллах по MRC) Strength of the muscles of the feet (MRC scores)	0–1	3,5	0–1	0–1	1–2	0–1	0–1	1,5–2	1–2
Сила проксималь- ных мышц рук (в баллах по MRC) Strength of proximal arm muscles (MRC scores)	3,5–4	3,5–4	3	2–3	3,5–4	3,5–4	+	5	3–4
Сила дистальных мышц рук (в бал- лах по MRC) Strength of the distal arm muscles (MRC scores)	3–3,5	4	4	2	3,5–4	3–3,5	+	5	3,5–4

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Крыловидные лопатки Winged scapula	–	–	–	+	–	–	+	–	–
Сила разгибателей шеи (в баллах по MRC) The strength of the extensors of the neck (MRC scores)	1–2	4+	1–2		3,5–4	4+	1–2	4+	3
Гипотрофия мышц кистей и предплечий Hypotrophy of the muscles of the hands and distal arms	+	–	+	+	+	+	+	–	+
Деформация кистей Hand deformation	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Деформация стоп Feet deformation	+	–	–	+	+	–	+	–	+
Слабость жевательных мышц Chewing muscle weakness	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Слабость мимической мускулатуры Weakness of facial muscles	–	–	–	+	–	–	+	–	–
Билипитальные рефлексы Bicipital reflexes	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent
Карпорадialные рефлексы Carporadial reflexes	Норма Norm	Снижены Reduced	Норма Norm	Отсутствует Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent

Окончание табл. 1
The end of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Коленные рефлексы Knee reflexes	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Норма Normal	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Норма Normal	Снижены Reduced
Ахилловы рефлексы Achilles reflexes	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Снижен справа Reduced right	Отсутствуют Absent
КФК (Ед/л) CPK (Unit/l)	614	850	372	231	179	1775	242	479	103
ЭМГ EMG	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Не проводилась Not available	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн с бурной спонтанной активностью Myogenic pattern with violent spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Первично-мышечный паттерн, комплексные разряды Myogenic pattern, complex discharges	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity
ЭКГ ECG	Нарушение реполяризации Repolarization disorder	Синусовая тахикардия, желудочковая аритмия, миграция водителя ритма Sinus tachycardia, ventricular arrhythmia, pacemaker migration	Нарушение в/ж проводимости, нарушение процессов реполяризации Violation of intraventricular conduction, violation of repolarization processes	Не проводили Not available	Не проводили Not available	Не проводили Did not	Норма Normal	Норма Normal	Синусовая тахикардия Sinus tachycardia

Примечание. Ж – женщина; М – мужчина; КФК – креатинфосфокиназа; MRC (Medical Research Council Weakness Scale) – шкала количественной оценки мышечной силы; ЭКГ – электрокардиография; ЭМГ – электромиография.

Note. F – female; M – man; CPK – creatinphosphokinase; MRC – Medical Research Council Weakness Scale; ECG – electrocardiography; EMG – electromyography.

Стимуляционная ЭМГ ни в одном случае не выявила нарушения проводящей функции моторных и сенсорных волокон периферических нервов; ЭМГ игольчатыми электродами у 8 пациентов выявила первично-мышечный уровень поражения в дистальных и проксимальных мышцах ног (снижение средней длительности и средней амплитуды потенциалов двигательных единиц, а также спонтанную активность мышечных волокон умеренной выраженности, с преобладанием в дистальных мышцах ног).

Троим больным (№ 1–3) с гомозиготной и компаунд-гетерозиготной мутациями гена *GNE* проведена магнитно-резонансная томография мышц ног: визуализирован типичный для пациентов с миопатией Нонака паттерн вовлечения мышц с полным замещением соединительной и жировой тканью мышц голени и мышц бедер, за исключением латеральной головки четырехглавой мышцы (рис. 1).

При секвенировании экзона идентифицировано 11 разных мутаций в гене *GNE*, 8 из которых были описаны ранее, а 3 мутации — Cys203Ser, Met263CysfsTer и делеция целого гена — обнаружены впервые. Спектр выявленных мутаций представлен в табл. 2, локализация выявленных мутаций в белковых доменах — на рис. 2.

Диагноз GNE-миопатии сегодня ставится крайне редко, что в первую очередь связано с отсутствием в отечественной литературе описания клинико-генетических характеристик больных. Для повышения информированности заинтересованных специалистов и настороженности относительно миопатии Нонака приводим описание одного из наших наблюдений.

Пациентка с GNE-миопатией с гомозиготной мутацией, нарушающей аминокислотную последовательность киназного домена, осмотрена в возрасте 26 лет по поводу жалоб на прогрессирующую мышечную слабость, нарушение походки, трудности подъема с кровати и стула, поворотов в кровати, подъема рук выше горизонтального уровня, ходьбы без поддержки, неловкость в кистях.

Первые признаки заболевания появились около 4 лет назад, когда окружающие обратили внимание на нарушение походки в виде «подволакивания» левой ноги и «пришлепывания» левой стопы, что приводило к частым спотыканиям и падениям. В течение года присоединились боли в спине, усиливающиеся в положении сидя и стоя, что пациентка связывала с беременностью и родами. В 25 лет установлен диагноз «миопатический синдром с нижним вялым парепарезом». Игольчатая ЭМГ мышц ног выявила миогенный паттерн с наличием спонтанной активности в виде единичных потенциалов фибрилляций и положительных острых волн. Уровень активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови повышен до 372 Ед/л при норме до 190 Ед/л. В биоптате мышц обнаружены дистрофические изменения мышечных волокон, их очаговая фрагментация, гипертрофия отдельных мышечных волокон с наличием вакуолей. На электрокардиографии: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 67–70 уд/мин, вертикальная электрическая ось сердца, нарушения внутрижелудочковой проводимости. Диффузные неспецифические нарушения процессов реполяризации. При эхокардиографии данных, подтверждающих наличие кардиомиопатии, не получено. На спондилограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника отмечается

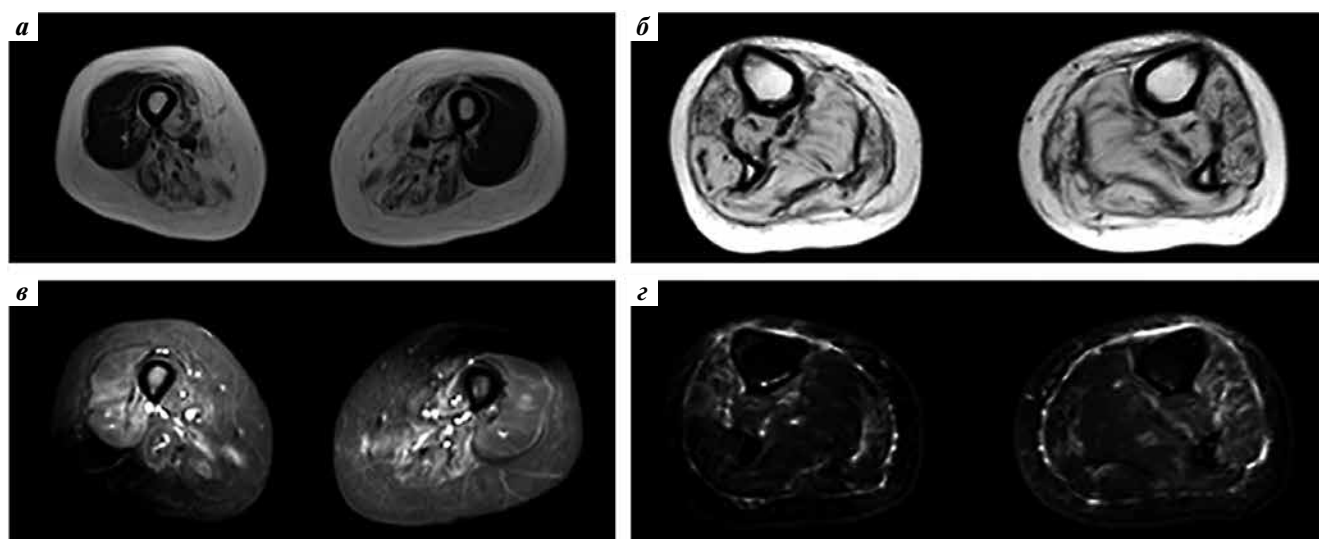


Рис. 1. Пациентка №4, 36 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии мышц нижних конечностей: типичный для GNE-миопатии паттерн поражения мышц — абсолютная сохранность латеральной головки четырехглавой мышцы бедра при полном замещении остальных мышц бедер и мышц голени: а — срез мышц бедер в режиме T1; б — срез мышц бедер в режиме T2 STIR; в — срез мышц голени в режиме T1; г — срез мышц голени в режиме T2 STIR

Fig. 1. Patient №4, 36 y. o. Results of the magnetic resonance imaging of leg muscles: the pattern of muscle involvement typical for GNE-myopathy is the preservation of the lateral head of the quadriceps femoris muscle with complete replacement of the other thigh muscles and lower leg muscles: а — the thigh muscles in T1 mode; б — the thigh muscles in T2 STIR mode; в — lower leg muscles in T1 mode; г — lower leg muscles in T2 STIR mode

Таблица 2. Спектр выявленных мутаций у пациентов с GNE-миопатией

Table 2. The spectrum of identified mutations in patients with GNE-myopathy

№ пациента Patient No	Нуклеотидная замена, NM_001128227.2 Nucleotide substitution, NM_001128227.2	Аминокислотная замена Aminoacid substitution	Домен белка Protein domain	Кем и когда описана By whom and when was described
1	с. 1985C>T	p. Ala662Val	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2001 [4] Eisenberg I. et al., 2001 [4]
	с. 608G>C	p. Cys203Ser	Эпимеразный Epimerase	Настоящее наблюдение This observation
2	с. 1891G>A	p. Ala631Thr	Киназный Kinase	Broccolini A. и др., 2004 [18] Broccolini A. et al., 2004 [19]
	с. 173C>T	p. Pro58Leu	Киназный Kinase	Mori-Yoshimura M. и др., 2012 [16] Mori-Yoshimura M. et al., 2012 [16]
3	с. 196 G>A	p. Glu66Lys	Киназный Kinase	Li H. и др., 2010 [7] Li H. et al., 2010 [7]
	с. 173C>T	p. Pro58Leu	Киназный Kinase	Mori-Yoshimura M. и др., 2012 [16] Mori-Yoshimura M. et al., 2012 [16]
4	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
5	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
6	с. 1985C>T	p. Ala662Val	Киназный Kinase	Настоящее наблюдение This observation
	с. 577C>T	p. Arg193Cys	Эпимеразный Epimerase	Del Bo R. и др., 2003 [19] Del Bo R. et al., 2003 [20]
7	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 169_170delinsTT	p. Ala57Phe	Эпимеразный Epimerase	Wehl C.C. и др., 2011 [20] Wehl C.C. et al., 2011 [21]
8	с. 2005G>T	p. Ala669Ser	Киназный Kinase	Zhao J. и др., 2015 [12] Zhao J. et al., 2015 [12]
	с. 787del	p. Met263CysfsTer4	Эпимеразный Epimerase	Настоящее наблюдение This observation
9	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	Делеция области гена на хромосоме 9p13.3 ????			Настоящее наблюдение This observation

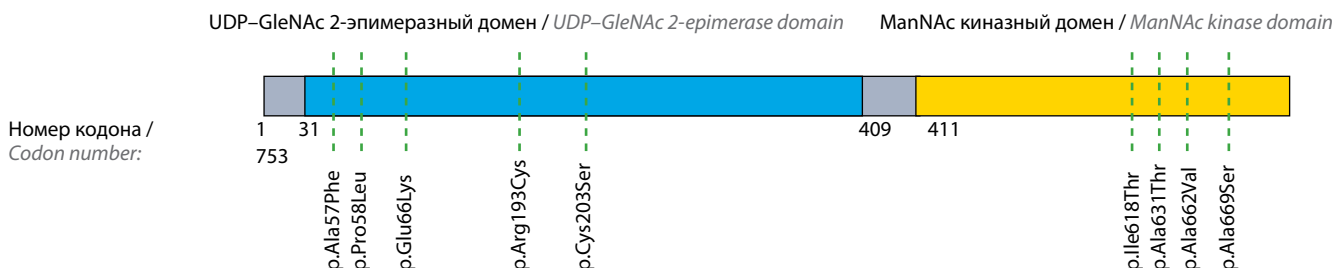


Рис. 2. Схема локализации аминокислотных замен в доменах белка GNE у пациентов с миопатией Нонака

Fig. 2. The scheme of localization of amino acid substitutions in the domains of the GNE protein in patients with Nonaka myopathy

выпрямление физиологического лордоза. На магнитно-резонансной томографии мышц ног выявлены дистрофические изменения внутренней группы мышц таза и медиальной группы бедер, а также частично задней группы мышц бедер и голеней (4-я степень по классификации *Lamminen—Jungbluth*) и относительная сохранность передней группы мышц бедер. При осмотре окулиста с обеих сторон осложненная катаракта.

В течение 4 мес принимала преднизолон в дозе 50 мг/сут. Несмотря на лечение мышечная слабость в ногах продолжала нарастать, и в течение года присоединилась слабость в левой руке.

При осмотре: функция черепно-мозговых нервов не нарушена, функция мимических и бульбарных мышц сохранена. Диффузная мышечная гипотония. Сила проксимальных мышц ног снижена до 1–2 баллов, дистальных мышц ног — до 0–1 баллов, проксимальных мышц рук — до 3 баллов, дистальных мышц рук — до 4 баллов, сгибателей шеи — до 2 баллов. В руках слабость в проксимальных отделах преобладает над дистальными, а в ногах — в дистальных отделах над проксимальными. Гипотрофия межкостных мышц кисти, тенара и гипотенара. Атрофия мышц голеней и стопы. Сухожильные рефлексы снижены с рук и не вызываются с ног. Нарушения чувствительности и координации не выявлено. Больная в течение последних 2 лет передвигается только с поддержкой.

При секвенировании экзона в гене *GNE* выявлена мутация с.1853T>C (p.Ile618Thr) в гомозиготном состоянии. Данная мутация определена по критериям ACMG как вероятно патогенная, описана в базе данных мутаций *Ensembl_ID_of_HGMD_record*: CM030099 как патогенная. В контрольной группе здоровых этой мутации не выявлено.

Обсуждение

Миопатия Нонака — редкий генетический вариант дистальной миопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Считается, что основным патогенетическим механизмом болезни является нарушение сигнализации различных субстратов в мышцах.

Сегодня описано более 200 мутаций в гене *GNE* у больных с обсуждаемой формой дистальной миопатии. Больше всего пациентов обнаружено в Японии (>400), хотя заболевание встречается по всему земному шару. В некоторых странах выявлены мажорные мутации. Так, у 86,2 % больных из Японии чаще всего обнаруживаются мутации, приводящие к аминокислотным заменам Val603Leu и Asp207Val [8]. В странах Ближнего Востока у израильтян, арабов, караимов обнаружена мутация Met743Thr, которая с высокой вероятностью может оказаться мажорной при увеличении числа обследованных больных [17]. При обследовании больных из Китая одни авторы не обнаружили мажорных мутаций GNE-миопатией, в то время как другие показали, что у трети больных регистрируется мутация Asp207Val [12, 21]. При анализе выборки

больных из Великобритании у 63 % обнаруживались 2 мутации: Ala662Val и Asp409Tyr [13]. В литературе имеются единичные работы, посвященные анализу клинко-генетических корреляций, что обусловлено прежде всего малочисленностью выборок и выраженной аллельной гетерогенностью. Так, О. Pogorelova и соавт. в работе 2019 г. [5], анализируя результаты проведения клинко-генетических корреляций в 11 опубликованных статьях показали, что только 20 % особенностей клинических проявлений, касающихся прежде всего возраста манифестации болезни, можно связать с типом мутаций в гене *GNE*. К настоящему времени в литературе имеются данные о молекулярно-генетической диагностике 759 больных с мутациями в гене *GNE*, однако особенности клинических проявлений заболевания представлены только у половины больных [5].

Основные результаты по изучению клинко-генетических корреляций получены при анализе самой многочисленной выборки больных из Японии. Показано, что у больных с мутацией Val603Leu отмечается более раннее начало и тяжелое течение, чем у больных с мутацией Asp207Val [10, 16].

Необходимо отметить наличие выраженного полиморфизма клинических проявлений даже у больных, имеющих одну и ту же мутацию, что может быть обусловлено существованием генов-модификаторов. Возможные модификаторы могут быть изучены только в крупных когортных исследованиях с использованием методов секвенирования генома, метаболомики, протеомики, эпигенетического анализа или анализа РНК.

У наблюдаемых нами пациентов наиболее часто, в 6 аллелях гена, зарегистрирована мутация с.1853T>C (p.Ile618Thr), которая у 2 больных выявлена в гомозиготном состоянии и у 2 — в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями. Эта мутация впервые описана в 2003 г. [15]. В 2 аллелях гена в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями обнаружена мутация Ala662Val, впервые описанная I. Eisenberg и соавт. в 2001 г. [4], и Pro58Leu, выявленная M. Mori-Yoshimura и соавт. в 2012 г. [16]. Остальные мутации, выявленные у представленных пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии, были описаны ранее [7, 12, 16, 18–20].

Проведение клинко-генетических корреляций в самой большой выборке японских больных M. Mori-Yoshimura и соавт. [16] показало, что у больных с гомозиготными мутациями в гене *GNE*, нарушающими аминокислотную последовательность киназного домена белка, отмечаются более выраженные клинические симптомы и более ранний возраст манифестации по сравнению с имеющими гомозиготные мутации в эпимеразном домене или компаунд-гетерозиготные мутации в киназном и эпимеразном домене.

У наблюдаемых нами пациентов наибольшее число мутаций (8 из 11) нарушало аминокислотную последовательность киназного домена. У половины больных

2 гомозиготные мутации нарушали аминокислотную последовательность киназного домена, и у другой половины обнаружены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, приводящие к нарушению функции киназного и эпимеразного доменов. При сравнении фенотипических особенностей и тяжести клинических проявлений значимых различий не выявлено. Однако размер анализируемой выборки не позволяет судить о наличии клинико-генетических корреляций. Наибольшая тяжесть клинических проявлений и ранняя инвалидизация наблюдались в 1 случае у больной с крупной делецией в области хромосомы 9p13.3.

Таким образом, настороженность относительно GNE-миопатии должна быть у пациентов со слабостью передней группы мышц голени с дебютом в возрасте от 15 до 30 лет. К сожалению, специфических клинических, лабораторных, электрофизиологических или визуализационных признаков не существует, и диагностика миопатии Нонака сегодня основывается на сопоставлении этих данных с последующим подтверждением генетическими исследованиями путем обнаружения мутаций в обоих аллелях гена *GNE*, что требует проведения панельного исследования генов или секвенирования экзома/генома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nonaka I., Sunohara N., Ishiura S., Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51(1):141–55. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90067-8. PMID: 7252518.
2. Nishino I., Noguchi S., Murayama K. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002;59(11):1689–93. DOI: 10.1212/01.wnl.0000041631.28557.c6. PMID: 12473753.
3. Argov A., Yarom R. “Rimmed vacuole myopathy” sparing the quadriceps: a unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984;64:33–43. DOI: 10.1016/0022-510x(84)90053-4. PMID: 6737002.
4. Eisenberg I., Avidan N., Potikha T. et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-ypimerase/Nacetylmannosaminekinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nature genetics* 2001;29(1):83–7. DOI: 10.1038/ng718. PMID: 11528398.
5. Pogoryelova O., Wilson I.J., Mansbach H. et al. GNE genotype explains 20 % of phenotypic variability in GNE myopathy. *Neurol Genet* 2019;5:e308. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000308. PMID: 26231298.
6. Chamova T., Guergueltecheva V., Gospodinova M. et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul. Disord* 2015;25(9):713–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.004. PMID: 26231298.
7. Li H., Chen Q., Liu F. et al. Clinical and molecular genetic analysis in Chinese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Hum Genet* 2011;56:335–8. DOI: 10.1038/jhg.2011.15. PMID: 21307865.
8. Mori-Yoshimura M., OyaY., Yajima H. et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24(5):380–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.008. PMID: 24656604.
9. Park Y.E., Kim D.S., Choi Y.C., Shin J.H. Progression of GNE-myopathy based on the patient-reported outcome. *J Clin Neurol* 2019;15(3):275–84. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.275. PMID: 31286697.
10. Cho A., Hayashi Y.K., Monma K. et al. Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):914–7. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305587. PMID: 24027297.
11. Chen Y., Xi J., Zhu W. et al. GNE myopathy in Chinese population: hotspot and novel mutations. *Hum Genet* 2019;64(1):11–6. DOI: 10.1038/s10038-018-0525-9. PMID: 30390020.
12. Zhao J., Wang Z., Hong D. et al. Mutational spectrum and clinical features in 35 unrelated mainland Chinese patients with GNE myopathy. *J Neurol Sci* 2015;354:21–6. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 25986339.
13. Chaouch A., Brennan K.M., Hudson J. et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1359–65. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 24695763.
14. Celeste F.V., Vilboux T., Ciccone C. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* 2014;35(8):915–26. DOI: 10.1002/humu.22583. PMID: 24796702.
15. Eisenberg I., Grabov-Nardini G., Hochner H. et al. Mutations spectrum of GNE in hereditary inclusion body myopathy sparing the quadriceps. *Hum Mutat* 2003;21(1):99. DOI: 10.1002/humu.9100. PMID: 12497639.
16. Mori-Yoshimura M., Monma K., Suzuki N. et al. Heterozygous UDP-GlcNAc2 epimerase and N-acetylmannosa-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the *GNE* gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci* 2012;318(1–2):100–5. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.016. PMID: 22507750.
17. Argov Z., Eisenberg I., Grabov-Nardini G. et al. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* 2003;60:1519–23. DOI: 10.1212/01.wnl.0000061617.71839.42. PMID: 12743242.
18. Broccolini A., Ricci E., Cassandrini D. et al. Novel GNE mutations in Italian families with autosomal recessive hereditary inclusion-body myopathy. *Hum Mutat* 2004;23(6):632. DOI: 10.1002/humu.92522. PMID: 15146476.
19. Del Bo R., Baron P., Prella A. et al. Novel missense mutation and large deletion of GNE gene in autosomal-recessive inclusion-body myopathy. *Muscle Nerve* 2003;28(1):113–7. DOI: 10.1002/mus.10391. PMID: 12811782.
20. Lu X., Pu C., Huang X. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles: clinical and muscle morphological characteristics and spectrum of *GNE* gene mutations in 53 Chinese patients. *Neurol Res* 2011;33:1025–31. DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000070. PMID: 22196754.
21. Wehl C.C., Miller S.E., Zaidman C.M. et al. Novel GNE mutations in two phenotypically distinct HIBM2 patients. *Neuromuscul Disord* 2011;21(2):102–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.11.002. PMID: 21131200.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: сбор материала, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
И.В. Шаркова: сбор материала, написание текста, обзор литературы;
Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы;
А.Ф. Муртазина: сбор материала, обзор литературы;
О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali, S.S. Nikitin: material collection, article writing, final text approval;
I.V. Sharkova: material collection, article writing, literature review;
G.E. Rudenskaya: material collection, literature review;
A.F. Murtazina: material collection, literature review;
O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
И.В. Шаркова/I.V. Sharkova: <http://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
Г.Е. Руденская/G.E. Rudenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
А.Ф. Муртазина/A.F. Murtazina: <http://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
О.П. Рыжкова/O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
А.Л. Чухрова/A.L. Chukhrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.07.2019. **Принята к публикации:** 09.09.2019.

Article received: 01.07.2019. **Accepted for publication:** 09.09.2019.

Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене *TK2* с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России

С.А. Курбатов^{1,2}, П.Г. Цыганкова³, К.Ю. Моллаева⁴, И.О. Бычков³, Ю.С. Иткис³, В.В. Забненкова⁵,
З.Р. Умаханова⁴, Л.Г. Гейбатова⁴, Е.Ю. Захарова³

¹АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»,
Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

³Лаборатория наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
им. академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Кафедра неврологии факультета ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России; Россия, 367000 Махачкала, ул. Пирогова, 3;

⁵Лаборатория ДНК-диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Сергей Александрович Курбатов kurbatov80@list.ru

Введение. Митохондриальная миопатия с недостаточностью тимидинкиназы 2 (*TK2*) и спинальная мышечная атрофия 5q — два потенциально курабельных наследственных заболевания с различным уровнем поражения нервно-мышечной системы и этиологией. Ранние детские формы имеют схожий фенотип, сложный для дифференциальной диагностики.

Цель исследования — описание клинико-параклинических характеристик митохондриальной миопатии с недостаточностью *TK2*, информирование специалистов о возможности оптимизации дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. Всем больным, включенным в обследование, предварительно по результатам молекулярных исследований был исключен диагноз «спинальная мышечная атрофия 5q». Клинико-параклинические описания представлены по 5 пациентам из 3 семей. От 96 пациентов представлен только биоматериал. Диагноз устанавливался на основании клинико-параклинических особенностей проявления заболевания и выявлением мутаций методами прямого секвенирования гена *TK2* или с применением таргетных NGS-панелей.

Результаты. Диагностировано 8 больных с митохондриальной миопатией с недостаточностью *TK2* из 5 неродственных семей, из них 3 больных — ретроспективно при скрининге 96 биообразцов.

Выводы. Приведена клиническая и молекулярно-генетическая характеристика митохондриальной миопатии с недостаточностью *TK2*. Показана необходимость дифференциальной диагностики этой редкой патологии с другими нервно-мышечными заболеваниями, в том числе таким частым, как спинальная мышечная атрофия 5q. В результате исследования выявлены 4 ранее не описанные мутации в гене *TK2* (с.169G>A (p.Gly57Ser), с.310C>T (p.Arg104Cys), с.338T>A (p.Val113Glu), с.655T>C (p.Trp219Arg)).

Ключевые слова: тимидинкиназа 2, митохондриальная миопатия, спинальная мышечная атрофия, магнитно-резонансная томография, истощение мтДНК

Для цитирования: Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене *TK2* с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России. Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):67–76.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76

Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the *TK2* gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia

S.A. Kurbatov^{1,2}, P.G. Tsygankova³, K. Yu. Mollaeva⁴, I.O. Bychkov³, Yu.S. Itkis³, V.V. Zabnenkova⁵,
Z.R. Umakhanova⁴, L.G. Geybatova⁴, E. Yu. Zakharova³

¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; 5a Lenina Sq., Voronezh 394018, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”, Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Hereditary metabolic diseases laboratory, Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

⁴Department of Neurology, Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia;
3 Pirogov St., Makhachkala 367000, Russia;

⁵DNA diagnostics laboratory, Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Introduction. Mitochondrial myopathy with thymidine kinase 2 deficiency and spinal muscular atrophy 5q (SMA-5q) are two potentially curable hereditary diseases with different levels of damage to the neuromuscular system and etiology. Early childhood forms have a similar phenotype and are difficult for differential diagnosis.

The aim of the study — the description of the clinical and paraclinical characteristics of the mitochondrial myopathy with TK2 deficiency and informing health care specialists about the possibility of optimizing differential diagnosis.

Materials and methods. This study involved patients with a previously excluded by molecular genetic method a spinal muscular atrophy 5q diagnosis. Clinical and paraclinical descriptions are presented for 5 patients from 3 families. In addition, 96 patient samples were obtained from the archive of the Research Center for Medical Genetics. The diagnosis based on the clinical and paraclinical features of the disease and the detection of mutations in TK2 gene by sequencing of the NGS panel or TK2 gene directly.

Results. Eight patients with mitochondrial myopathy with TK2 from 5 unrelated families have been diagnosed. Three of them have been found retrospectively by analyze of 96 spinal muscular atrophy 5q negative samples.

Conclusions. Clinical and molecular genetic characteristics of mitochondrial myopathy with TK2 are presented. The feasibility of differential diagnosis of this rare myopathy with other neuromuscular diseases, including such frequent as spinal muscular atrophy 5q, is shown. The study revealed four previously undescribed mutations in the TK2 gene (c.169G>A (p.Gly57Ser), c.310C>T (p.Arg104Cys), c.338T>A (p.Val113Glu), c.655T>C (p.Trp219Arg)).

Key words: thymidine kinase 2, mitochondrial myopathy, spinal muscular atrophy, magnetic resonance imaging, mtDNA depletion

For citation: Kurbatov S.A., Tsygankova P.G., Molewa K.Y. et al. Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the TK2 gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(3):67–76.

Введение

Митохондриальные миопатии (ММ) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний с преимущественным поражением мышц, обусловленных мутациями как ядерной, так и митохондриальной ДНК (мтДНК). Ген тимидинкиназы 2 (TK2) ядерной ДНК кодирует одноименный фермент, снижение активности которого приводит к истощению мтДНК (резкому сокращению числа копий мтДНК на 1 клетку) и повреждению преимущественно скелетной и дыхательной мускулатуры. ММ с недостаточностью TK2 (ОММ: 609560) — первая из описанных митохондриальных болезней, ассоциированных с истощением мтДНК [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Первые описанные случаи характеризовались злокачественной младенческой миопатией с бурным регрессом моторного развития и смертью от дыхательных нарушений до 2 лет [2, 3]. Позже примерно у 10 % пациентов с мутациями в гене TK2 описаны и мягкие формы с медленным прогрессированием заболевания, проявляющиеся мышечной слабостью, птозом, офтальмоплегией и дисфагией в возрасте от 18 до 72 лет [4]. Возраст дебюта, течение заболевания позволили выделить в спектре фенотипов 3 группы: 1) младенческая, ранняя злокачественная форма, манифестация до 1 года (43 % пациентов); 2) детская форма с умеренным прогрессированием, манифестация от 1 года до 12 лет (41 % пациентов); 3) взрослая, доброкачественная форма, манифестация после 12 лет (15 % пациентов) [5]. Истощение мтДНК в мышечной ткани наблюдается и при других наследственных нерв-

но-мышечных заболеваниях, в частности при спинальной мышечной атрофии (ОММ: 253300). Спинальная мышечная атрофия с мутациями в гене SMN1 (СМА-5q) — самое частое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, распространенностью 6–10 : 10000 живорожденных [6]. СМА-5q клинически схожа с ММ с недостаточностью TK2 и характеризуется развитием симметричной слабости с последующей атрофией скелетной мускулатуры, дыхательными нарушениями, вариabельными возрастом начала и темпом прогрессирования заболевания. СМА-5q имеет другую этиологию. Причиной заболевания является гибель двигательных нейронов передних рогов спинного мозга [7]. При ММ с недостаточностью TK2 в части случаев методом электромиографии (ЭМГ) игольчатым электродом находят нейрогенный паттерн, а также небольшое повышение креатинфосфокиназы (КФК), присущее СМА-5q [8], что размывает границы между двумя заболеваниями.

Получены многообещающие результаты как по лечению ММ с недостаточностью TK2, так и СМА-5q с убедительным положительным эффектом от лекарственной терапии [9–11]. У пациентов с ранее тяжелым фенотипом младенческой ММ с недостаточностью TK2 после 2–3 лет лечения возросла двигательная активность, появилась способность самостоятельно передвигаться и дышать [10].

В России авторам неизвестен ни один опубликованный случай ММ с недостаточностью TK2. В связи с чем чрезвычайно важным являются информирование специалистов о возможности оптимизации дифференциальной

диагностики двух потенциально курабельных состояний и выбор таргетной терапии.

Материалы и методы

Пациенты. Информированное согласие на биохимические и молекулярные исследования, осмотр и клинические исследования специалистами получено от всех законных представителей пациентов.

Всего в исследование включено 8 пациентов из 5 неродственных семей. Клинические описания и данные параклинических исследований представлены по 5 пациентам из 3 семей. Еще от 3 пациентов представлены данные о молекулярном дефекте.

Молекулярно-генетический анализ. ДНК выделена из цельной крови пациентов, взятой в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (2 мл) наборами GeneJet blood DNA extraction kit фирмы Thermofisher Scientific, США. Двум пациентам проведено таргетное секвенирование генов митохондриальных заболеваний с использованием технологии Ampliseq на платформе Ion S5 (Thermofisher Scientific, США).

Другим 5 пациентам анализ проведен методом прямого автоматического секвенирования на генетическом анализаторе ABI3500XL (Thermofisher Scientific, США). Оригинальные праймеры для секвенирования по Сэнгеру 10 экзонов гена *TK2* и прилежащих интронных областей синтезированы в компании «Евроген» (Россия).

Результаты

Клинико-параклиническая характеристика и молекулярно-генетический анализ обобщены в таблице. После исключения СМА-5q 5 пациентов наблюдались по месту жительства с диагнозом: неуточненная СМА. Далее на основании анамнеза, дебюта, темпа течения заболевания, неврологического осмотра, лабораторных данных и нейрофизиологического исследования принято решение о проведении молекулярно-генетического анализа с исследованием гена *TK2*.

Секвенирование гена *TK2* привело к обнаружению молекулярно-генетического дефекта у 7 пациентов из 5 неродственных семей; 3 пациента (П4, П5 и П6, см. таблицу) из них были выявлены при анализе выборки 96 больных СМА-5q без мутаций в гене *SMN1* при ретроспективном анализе гена *TK2*.

Всего было выявлено 6 нуклеотидных вариантов, 4 из которых не были описаны ранее (рис. 1, см. таблицу). Всего в гене *TK2*, по данным базы Human Gene Mutation Database (HGMD) и ClinVar, описано 45 различных мутаций, большинство из которых миссенс-замены. Эволюционная консервативность данных областей гена, подтвержденная сегрегация гомозиготных либо компаунд-гетерозиготных вариантов, соответствующая аутосомно-рецессивному типу наследования, а также фенотип заболевания, полностью совпадающий с описанным для данной патологии, позволяют расценивать выявленные изменения в гене *TK2* как вероятно

патогенные по международным критериям в рекомендациях ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 г. [12]. Если принимать во внимание небольшую полиморфность нуклеотидной последовательности экзонных областей гена, выявленные замены вносят существенный вклад в генетическое разнообразие недостаточности тимидинкиназы.

В семейном случае (рис. 2) у 4 больных в акушерском анамнезе не отмечено значимых нарушений, у всех по шкале Апгар 7–9 баллов при рождении, были выписаны домой в течение первой недели и находились на грудном вскармливании. Клинические проявления в семейном случае, как и в спорадическом, носили однотипный характер с нормальным психоречевым и моторным развитием, самостоятельной ходьбой до 14 мес, кроме пациента П1.3, у которого заболевание развилось с 11 мес со слабости в ногах. У всех дебют заболевания с 11–18 мес с потерей приобретенных двигательных навыков, снижением аппетита и последующим стремительным прогрессированием диффузной слабости (см. таблицу).

Пробанд (П1.1), 2016 г.р., от 4-х родов (IV:4 в родословной, см. рис. 2), при рождении длина тела 51 см, масса тела 3100 г. Родители по национальности аварцы, клинически здоровы, гетерозиготные носители мутации в гене *TK2*, родом из небольшого селения в Дагестане с числом жителей до 250 человек. С 14 мес у ребенка наблюдалось снижение аппетита, потеря приобретенных двигательных навыков, частые падения при ходьбе, затруднение при вставании с пола, трудности в удерживании головы (могла удержать не более 3–5 мин). С 18 мес отмечались частые легочные инфекции. При госпитализации в 20 мес выявлено повышение КФК в 3 раза от верхней границы нормы. При ЭМГ игольчатым электродом выявлен преимущественно нейрогенный паттерн с потенциалами двигательных единиц (ПДЕ) большой амплитуды и нормальной/увеличенной длительности (рис. 3а), спонтанная активность зарегистрирована в виде положительных острых волн (+) и потенциалов фибрилляции (+) с дельтовидной и большеберцовой мышцы, стимуляционная ЭМГ без особенностей. Выписана с предварительным диагнозом СМА-5q, которая в дальнейшем исключена методом ДНК-анализа.

На момент осмотра девочке 24 мес, синдром «вялого ребенка» с диффузной гипотонией и снижением силы в проксимальных мышцах до 3, дистальных до 3,5–4 баллов по MRC (Medical Research Council). Сухожильные рефлексы на грани отсутствия. Куполообразная деформация грудной клетки с ограничением участия ее в акте дыхания, гиперлордоз поясничного отдела. Голову удерживает вертикально несколько минут, лицевая мускулатура интактна. Ходьба возможна только с поддержкой и не более 5 шагов, с корточек и стула не встает, укорочение ахилловых сухожилий. Объем активных движений резко обеднен, может сидеть, но предпочитает лежать. Убедительных атрофий скелетной мускулатуры не наблюдается (рис. 3б).

Результаты молекулярно-генетического анализа и клинико-параклинические характеристики больных с мутациями гена *TK2*

Results of genetic analysis and clinical-paraclinical characteristics of the patients with *TK2* gene mutations

Семья Family	Пациент Patient	Пол Sex	Возраст начала/потери самостоятельной ходьбы, мес Age of start/loss of walking skills, months	Возраст на момент осмотра, мес Age at the time of inspection, months	Возраст потери двигательных навыков, мес Age of onset loss of motor skills, months	ЭМГ-паттерн EMG-pattern	КФК (N <280) CPK (N <280)	Лактат (N <2,2) Lactate (N <2.2)	Возраст смерти, мес Age of death, months	Мутации в гене <i>TK2</i> Mutations in the <i>TK2</i> gene
1	П1.1 P1.1	Ж F	11/15	24	14	Нейрогенный Neurogenic	764/ 1006/ 544	5,6	Жив Alive	[c.547C>T (p.Arg183Trp)] + [c.547C>T (p.Arg183Trp)]
	П1.2 P1.2	Ж F	14/19	21	16	НИ NA	НД ND	НД ND	22	нет биоматериала no biomaterial
	П1.3 P1.3	М M	11*	23	11	НИ NA	НД ND	НД ND	23	[c. 47C>T (p.Arg183Trp)] + [c.547C>T (p.Arg183Trp)]
	П1.4 P1.4	М M	12/ходит 12/walk	19	18	сочетанный combined	496	6	Жив Alive	[c.547C>T (p.Arg183Trp)] + [c.547C>T (p.Arg183Trp)]
2	П2 P2	Ж F	11/12	15	12	сочетанный combined	478	3,5	21	[c.169G>A (p.Gly57Ser)] + [c.323C>T (p.Thr108Met)]
3	П3 P3	Ж F	НД ND	10	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	[c.310C>T (p.Arg104Cys)] + [c.310C>T (p.Arg104Cys)]
4	П4 P4	М M	НД ND	12	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	[c.338T>A (p.Val113Glu)] + [c.323C>T (p.Thr108Met)]
5	П5 P5	М M	НД ND	<12	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	[c.323C>T (p.Thr108Met)] + [c.655T>C (p.Trp219Arg)]

Примечание. Ж – женский пол; М – мужской пол; НД – нет данных; НИ – не проводилось исследование; П – пациент; ЭМГ – электромиография; КФК – креатинфосфокиназа. *Больной мог ходить с опорой в 11 мес.

Note. M – male; F – female; ND – no data; NA – not available; P – patient; EMG – electromyography; CPK – creatinphosphokinase. *The patient could walk with support at 11 months.

При стимуляционной ЭМГ не выявлено нарушений, повторно ЭМГ игольчатым электродом не проводилась. Результаты биохимического анализа представлены в таблице. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) мышц ног слева локальный отек от большой ягодичной мышцы (рис. 3в).

Больная (П1.2), 2012 г.р., родная сестра П1.1 (IV:1 в родословной, см. рис. 2) от первых родов, при рождении длина тела 50 см, масса 2650 г. С 16 мес наблюдалось снижение аппетита, потеря приобретенных двигательных навыков, частые падения, не вставала с пола. С 19 мес перестала ходить, самостоятельно садиться, большую часть времени лежала с уменьшением объема активных движений. Частые легочные инфекции отмечались

с 16 мес, через каждые 3 мес, без периодов полного выздоровления. С 21 мес ела только протертую пищу, резко сократилось время бодрствования, наблюдались минимальные активные движения, ослабление экскурсий легких. Экстренно госпитализирована в 22 мес, где на 3-и сутки наступила смерть. Информации о проведении молекулярно-генетических исследований нет. Учитывая схожие клинические проявления, темпы прогрессирования и исходы заболевания у 3, генотипированных сибсов, П1.2 ретроспективно установлен диагноз ММ с недостаточностью *TK2*.

Больной (П1.3), 2013 г.р., родной брат П1.1 (IV:2 в родословной, см. рис. 2) от вторых родов, при рождении длина тела 51 см, масса 2750 г, с дебютом заболевания

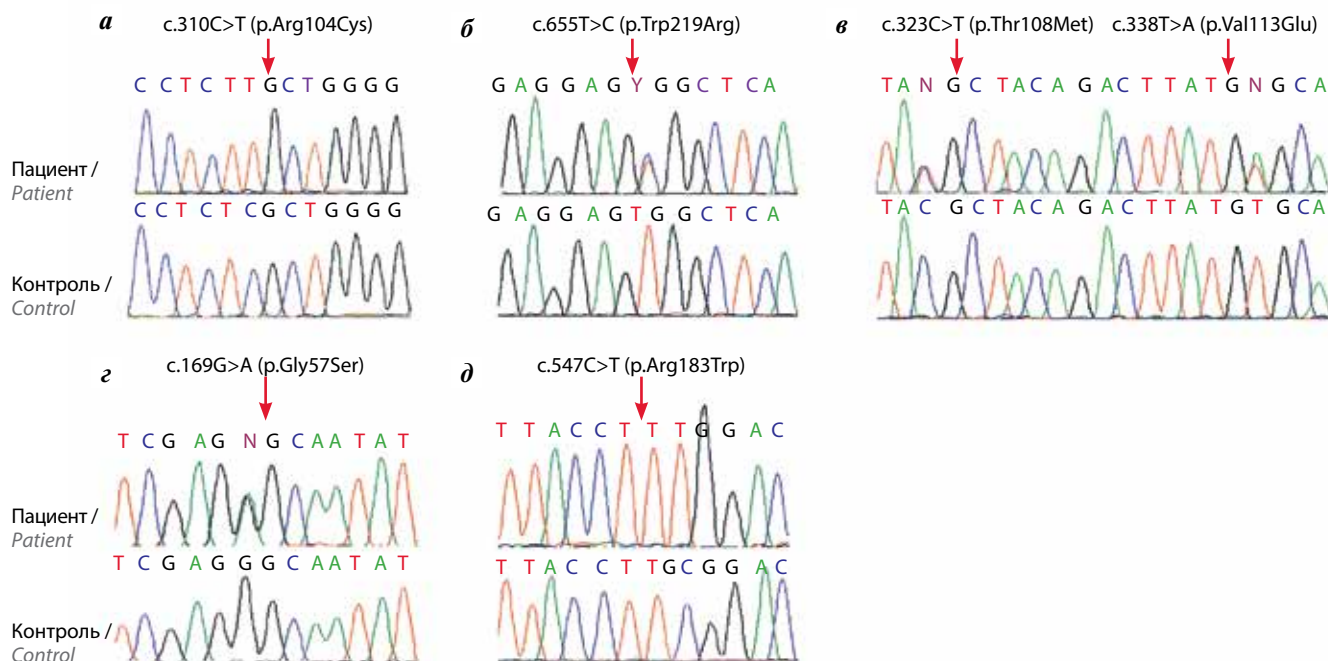


Рис. 1. Фрагменты хроматограмм с новыми миссенс мутациями в гене TK2. Верхний ряд: последовательность ДНК пациента; нижний ряд: нормальная последовательность ДНК; а – c.310C>T (p.Arg104Cys) в экзоне 5 у пациента П.3; б – c.655T>C (p.Trp219Arg) в экзоне 9 у пациента П.5; в – c.323C>T (p.Thr108Met), c.338T>A (p.Val113Glu) в экзоне 5 гена у пациента П.4; г – c.169G>A (p.Gly57Ser) в экзоне 3 у пациента П.2; д – c.547C>T (p.Arg183Trp) в экзоне 8 у пациентов П.1.1–1.4

Fig. 1. Fragments of chromatograms with new missense mutations in TK2 gene. The top row – the patient's DNA sequence; the bottom row – the normal DNA sequence; а – c.310C>T (p.Arg104Cys) in exon 5 of the P3; б – c.655T>C (p.Trp219Arg) in exon 9 of the P5; в – c.323C>T (p.Thr108Met), c.338T>A (p.Val113Glu) a 5-exon of the P4; г – c.169G>A (p.Gly57Ser) in exon 3 of the P2; д – c.547C>T (p.Arg183Trp) in exon 8 of P1.1–1.4

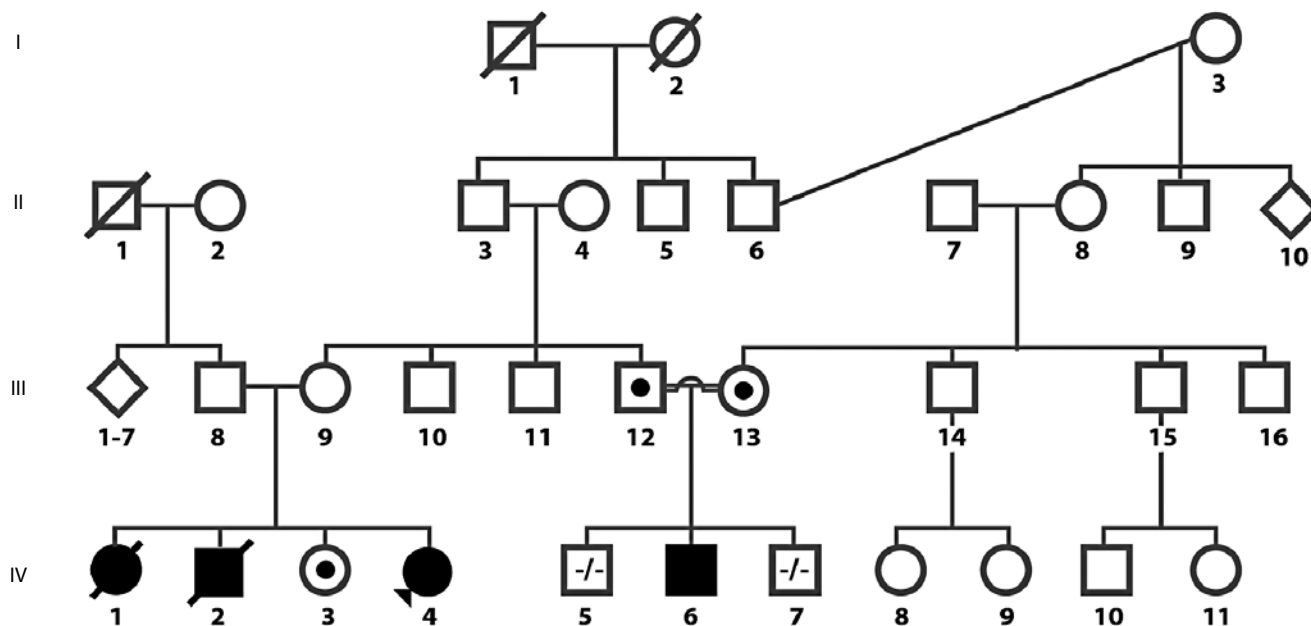


Рис. 2. Родословная семьи с мутацией c.547C>T (p.Arg183Trp) в гене TK2. IV:1, 2, 4 и 6 – больные с мутацией в гомозиготном состоянии; III:12, 13 – двоюродный дядя (30 лет) и его племянница (27 лет) соответственно, гетерозиготные носители мутации. Обозначение родословной: фигура со стрелкой – пробанд; круг – женский пол; квадрат – мужской пол; закрашенная фигура – больной с мутацией в гомозиготном состоянии; фигура с «-/-» – не выявлены мутации после ДНК-анализа; фигура с точкой внутри – клинически здоровые, гетерозиготные носители мутации; перекрещенная фигура – умершие члены семьи; ромб – неуточненный пол

Fig. 2. The pedigree of the family with the mutation c.547C>T (p.Arg183Trp) TK2 gene. IV:1, 2, 4, 6 – patients with homozygous mutation; III:12, 13 – great-uncle (30 years old) and his niece (27 years old) respectively, heterozygous carriers of the mutation. Description of the pedigree: the figure with the arrow – proband; the circle – female; the square – male; the painted figure – a sick member of the pedigree with a homozygous mutation; the figure with “-/-” – not detected mutations after DNA-analysis; the figure with a dot inside – clinically healthy, heterozygous carriers of the mutation; the crossed figure – died members of the family; the rhombus – undefined gender

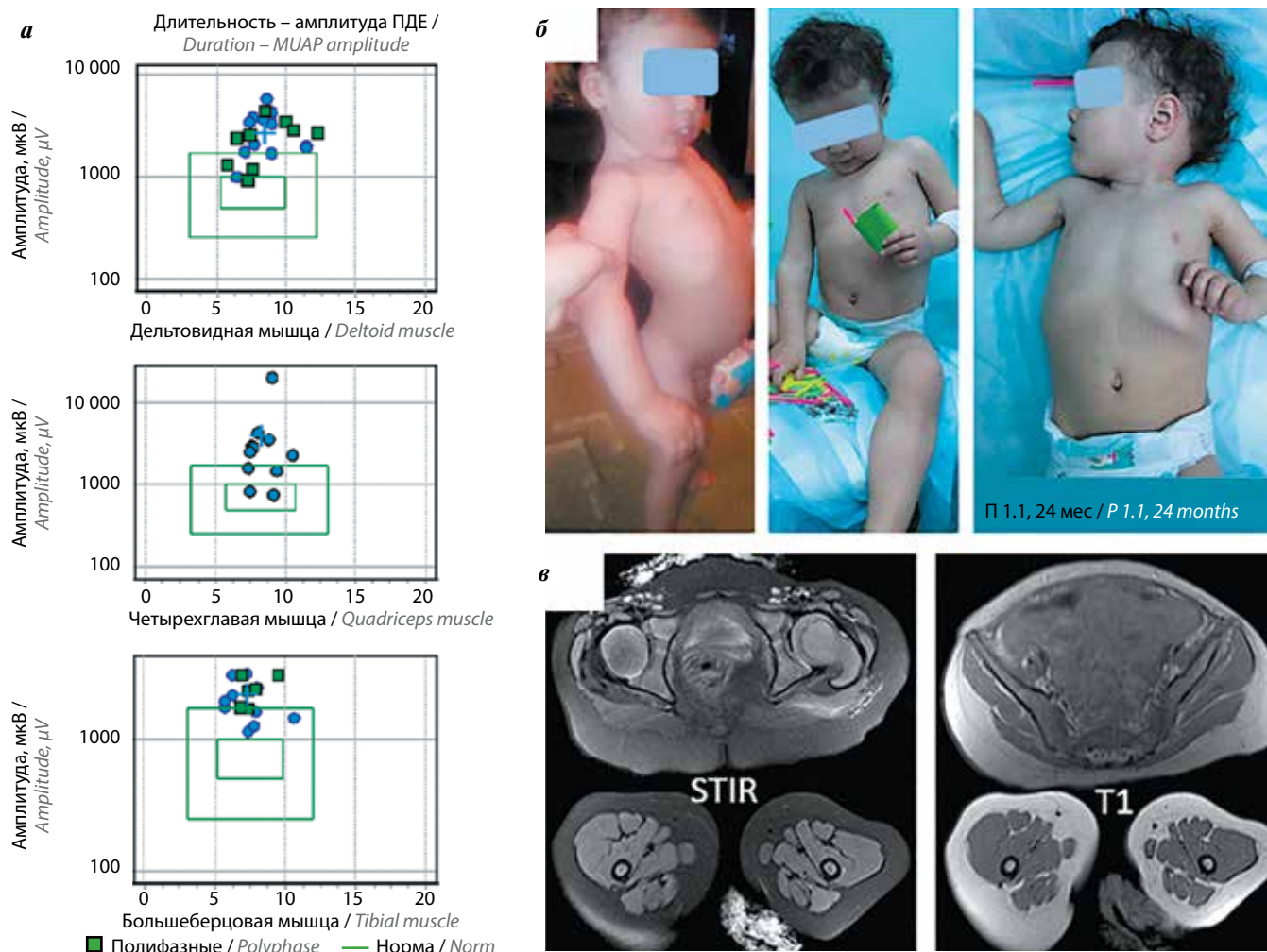


Рис. 3. Пациентка П1.1, 2016 г.р.: а – графики распределения потенциалов двигательных единиц – увеличенные по амплитуде и незначительно по длительности с правой латеральной мышцы бедра, левой дельтовидной и большеберцовой мышцы в возрасте 20 мес; б – фенотип – гиперлордоз поясничного отдела, куполообразная грудная клетка, отсутствие видимых атрофий мышц; в – МРТ мышц тазового пояса и бедер: изменен МР-сигнал – в режиме STIR локально от большой ягодичной мышцы слева.

Fig. 3. Clinical and paraclinical data P1.1. а – MUPs distribution – increased an amplitude and slightly duration from the m. vastus lateralis, left m. deltoideus and m. tibialis at the age of 20 months; б – phenotype – hyperlordosis of lumbar region, dome-shaped thorax, no muscles atrophy; в – MRI of pelvic girdle and hip muscles: changed MRI signal – STIR locally from the large gluteal muscle on the left MUAP – motor unit action potential

в 11 мес, когда потерял возможность стоять у опоры. Отмечались частые легочные инфекции, переходящие в хронические. К 21 мес потерял приобретенные двигательные навыки, повторно госпитализирован, переведен на искусственную вентиляцию легких, через 25 дней наступила смерть. Предположительный диагноз СМА-5q исключен методом ДНК. Сохранившийся биоматериал в лаборатории позволил установить выявленные у сестры П1.1 (IV:2) мутации в гене ТК2 и установить диагноз через 5 лет после смерти.

Сестра, 2015 г.р., от 3-х родов (IV:3 в родословной, см. рис. 2), при рождении длина тела 50 см, масса 3100 г. На момент осмотра – 37 мес, здорова, установлено гетерозиготное носительство мутации в гене ТК2.

Больной (П1.4), 2017 г.р., 2-й ребенок в семье (IV:6 в родословной, см. рис. 2), при рождении длина тела 50 см, масса 3260 г, является двоюродным братом пробанда IV:4.

Родители (брак между дядей и двоюродной племянницей) и 2 сибса (IV:5 и IV:7) здоровы. Родители (III:12 и III:13) – гетерозиготные носители мутации в гене ТК2, сибсы IV:5 и IV:7 не унаследовали патогенную мутацию (см. рис. 2).

Больной с избыточной массой тела после 6 мес. С 8 мес по настоящее время приступы рвоты 2–3 раза в месяц. С 18 мес не встает без опоры с коточек, походка стала вразвалочку с редкими падениями, никогда не бегал. При госпитализации в 18 мес выявлено повышение КФК в 4 раза, трансаминаз в 1,5–2 и лактатдегидрогеназы в 2 раза выше верхней границы нормы. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование внутренних органов, электроэнцефалография, электрокардиография, стимуляционная ЭМГ – без особенностей. СМА-5q была исключена методом ДНК-анализа.

В 18 мес при стимуляционной ЭМГ – без нарушений, при ЭМГ игольчатым электродом в латеральной мышце

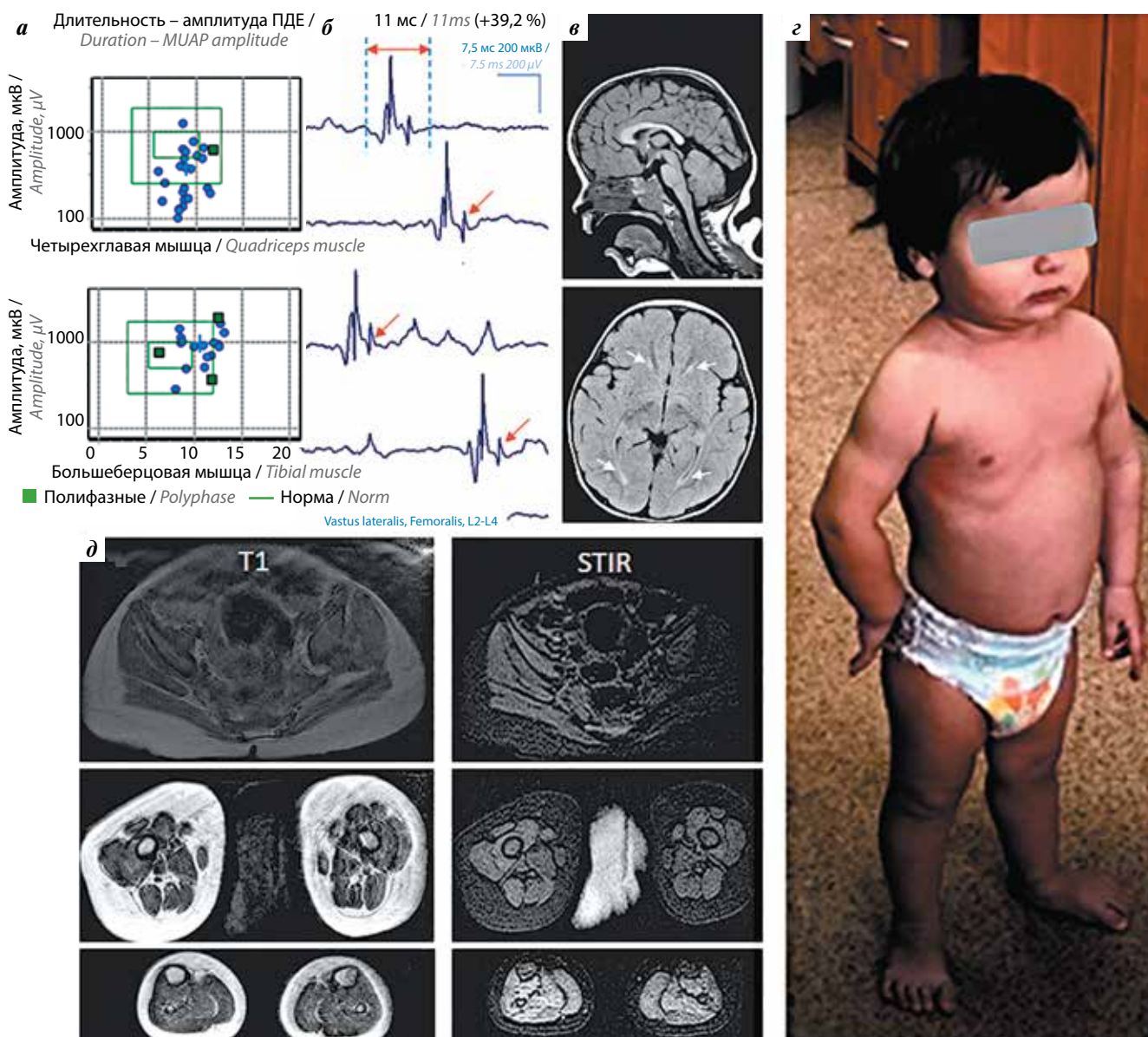


Рис. 4. Клинико-параклинические данные П1.4: а – графики распределения ПДЕ: сниженной амплитуды и нормальные по длительности ПДЕ с правой латеральной мышцы бедра; повышенной амплитуды и длительности ПДЕ с большеберцовой мышцы в возрасте 18 мес; б – выпадающие ПДЕ с сателлитными комплексами (красная стрелка) увеличением длительности на 39,2 % от возрастной нормы (красная двусторонняя стрелка) с левой латеральной мышцы бедра; в – МРТ головного мозга: расширение периваскулярного пространства и перивентрикулярный лейкоареоз (белые стрелки); г – фенотип: отсутствуют атрофии мышц и деформации скелета; д – МРТ мышц ног: в режиме STIR изменение МР-сигнала от мышц голени

Fig. 4. Clinical and paraclinical data P1.4: а – MUPs distribution – reduced amplitude and normal duration of MUPs from the m. vastus lateralis; increased amplitude and duration of MUPs from the m. tibialis at the age of 18 months; б – a few MUPs with satellite complexes (red arrow) with increased duration to 39.2 % of the age reference (red bilateral arrow) from the m. vastus lateralis; в – MRI of the brain: expansion of perivascular spaces and periventricular leukoencephalopathy (white arrows); г – phenotype: no muscle atrophy and skeletal deformities; д – MRI of leg muscles: changes in the STIR from lower leg muscles

бедра выявлен преимущественно миогенный, в большеберцовой мышце – нейрогенный паттерн (рис. 4а). Во всех мышцах выявлены однотипные выпадающие ПДЕ большой амплитуды и длительности с сателлитными комплексами (рис. 4б), убедительной спонтанной активности не зарегистрировано. На МРТ головного мозга выявлено расширение периваскулярных пространств и перивентрикулярный лейкоареоз (рис. 4в).

При осмотре в 18 мес слабости лицевой мускулатуры, мышц шеи и атрофий скелетных мышц нет. Снижение силы до 3,5–4 баллов. Сухожильные рефлексy на грани отсутствия. Ходьба с элементами «утиной», лестничное вставание с корточек (рис. 4г).

На МРТ мышц ног слева отек от мышц голени (рис. 4д).

Больная П2, 2017 г.р. Родители и родной брат (2012 г.р.) клинически здоровы, по национальности казахи. В 9 мес



Рис. 5. Клинические и МРТ-данные П1. Фенотип: а — в 9 мес — нормальное моторное развитие; б — в 15 мес — поза «лягушки», грубый регресс моторного развития, атрофии мышц нет; в — МРТ мышц ног: изменение МР-сигнала в режиме STIR и T1 от икроножных и камбаловидных (по шкале МЕРКУРИ 1–2 балла)

Fig. 5. Clinical MRI data P1. Phenotype: а — at 9 months — normal motor development; б — at 15 months “floppy baby”, ruthless regression of motor development, no muscle atrophy; в — MRI of leg muscles: MRI signal changed of STIR and T1 from m. gastrocnemius and m. soleus (the Mercuri scale 1–2 points)

могла стоять и ходить с опорой. С 12 мес не ходит без опоры, далее в течение 3 мес потеряла все приобретенные двигательные навыки (рис. 5а, б), ест только протертую пищу. При обследовании в 15 мес установлено повышение КФК в 2,5 раза, стимуляционная ЭМГ — без нарушений, методом игольчатой ЭМГ с левой латеральной мышцы бедра и правого общего разгибателя кисти выявлены выпадающие ПДЕ большой амплитуды (до 3 мВ) и нормальной длительности, спонтанная активность зарегистрирована в виде потенциалов фибрилляций (++) и положительных острых волн (++). На МРТ мышц ног выявлен отек от задней группы икроножных мышц и их гипотрофия (рис. 5в). Предварительный диагноз СМА-5q исключен методом ДНК-анализа.

На момент осмотра — 15 мес, поза «лягушки» с грубой, диффузной гипотонией и снижением силы до 2 баллов (голову не удерживает, активных движений в проксимальных мышцах нет), фасцикуляций не выявлено, нарушение глотания, грудная клетка минимально участвует в акте дыхания, сухожильные рефлексы с рук и ног сохраненные.

Обсуждение

С момента 1-й публикации А. Saada и соавт. в 2001 г. в мире описано около 100 случаев ММ с недостаточностью ТК2, часть из которых с признаками СМА-5q

[2, 13]. Верификации ММ с недостаточностью ТК2, СМА-5q и других схожих по фенотипу нервно-мышечных заболеваний возможна разными методами ДНК-анализа, что в эру доступности, но в силу дороговизны молекулярно-генетических исследований ставит сложный выбор перед специалистом.

В наше поле зрения попали пациенты с предварительно исключенным первичным диагнозом СМА-5q: 5 (П1–П2) из 8 пациентов провели анализ клинико-параклинических характеристик.

Возраст манифестации заболевания составил от 11 до 18 мес, у 4 (80 %) больных моторные навыки самостоятельной ходьбы соответствовали возрасту (см. таблицу). СМА-5q с возрастом дебюта заболевания в 6–18 мес соответствует СМА II типа (СМА II), при которой больные никогда не ходят и умирают после 2 лет [14], этот факт ставит под сомнение диагноз СМА-5q у наших больных П1.1, П1.2, П1.4 и П2 (см. табл.). Лишь П1.3 по возрасту дебюта и клиническим характеристикам перекрывался с СМА II.

Анализ КФК и лактата в крови проводился 3 больным, у всех выявлено повышение верхней границы нормы в 2,5–4 и 1,6–2,7 раза соответственно (см. табл.). Умеренное повышение КФК в 95 % случаев и лактата крови в 60–70 % случаях описано при ММ с недостаточностью ТК2 [4, 8]. При СМА-5q КФК, как правило,

в пределах нормы, может наблюдаться незначительное увеличение при хронических формах СМА П1, но это не является диагностическим критерием [6, 15], а повышение лактата скорее исключающий признак для СМА-5q.

У 3 больных по протоколам ЭМГ игольчатым электродом выявлены ПДЕ, как с увеличением средней амплитуды (выпадающие ПДЕ до 13 мВ у П1.1, до 2 мВ у П1.4, до 3 мВ у П1.2) и незначительно/умеренно средней длительности, так и низкой амплитуды и нормальной/укороченной длительности (см. рис. 3а, 4а). ПДЕ с сателлитными комплексами (см. рис. 4б) и умеренная спонтанная активность позволили предположить у 1 больного нейрогенный и у 2 сочетание нейрогенного и миогенного ЭМГ-паттерна (см. табл.). Нейрогенный ЭМГ-паттерн находят в 10–25 % случаях ММ с недостаточностью ТК2 [4, 8], а М. Mancuso и соавт. в 2002 г. обнаружили признаки, характерные для СМА в виде группировки мышечных волокон в мышечном биоптате [3].

Наши данные не позволили выявить МРТ паттерн в виде поражения больших ягодичных, полусухожильных и портняжных мышц, описанного Domínguez-González и соавт. в 2019 г. при взрослой форме заболевания [16]. У наших лежачих больных выявлены отек и незначительная атрофия мышц голени (см. рис. 4д и 5в), не встречавшиеся при СМА-5q, возможно, они будут специфичны в МР-паттерне для младенческой и детской формы ММ с недостаточностью ТК2, однако связь заболевания и изменений на МРТ голени требует дальнейшего исследования.

Внемышечные проявления заболевания встречаются примерно у 25 % пациентов с детской и взрослой манифестацией, которые включают по убыванию дисфагию, эпилепсию, птоз и офтальмоплегия, когнитивные нарушения [8]. У всех 5 больных с доступными клиническими данными не выявлено каких-либо проявлений патологии других систем и органов, кроме дисфагии у 4 (80 %) больных. Нами не найдены публикации с описанием МР-изменений головного мозга, схожим с таковым у пациента П1.4 (см. рис. 4е), что по-

зволяет расценить их как задержку миелинизации без связи с основным заболеванием.

Исходя из представленных данных при рассмотрении младенческой и детской формы ММ с недостаточностью ТК2 можно рекомендовать опорные симптомы, позволяющие заподозрить данное заболевание. Скрининг на мутации в гене *TK2* можно рекомендовать всем детям с дебютом заболевания до 2 лет, со стремительно прогрессирующей мышечной слабостью, повышением КФК и/или лактата в крови и/или выявлением поражения мышц голени на МРТ.

Ретроспективно нами проведен анализ гена *TK2* 96 образцов ДНК пациентов с дебютом заболевания до 1 года и отрицательным ДНК-анализом на СМА-5q, что позволило уточнить диагноз дополнительно 3 (3,1 %) пациентам и предоставить возможность профилактики повторных случаев рождения больных детей в отягощенных семьях. Младенческая и детская форма составляет более 80 % всех случаев ММ с недостаточностью ТК2, со стремительным течением заболевания, быстрым обездвиживанием и ранним летальным исходом (40 ± 20 мес), как правило, от дыхательных нарушений [3, 4]. Все это делает своевременную молекулярную диагностику чрезвычайно важным для выбора лечения данной группы наследственных болезней [9–11, 17].

Заключение

Митохондриальная миопатия с недостаточностью ТК2 и СМА-5q — быстро прогрессирующие заболевания с ранней летальностью. Критерии диагностики СМА-5q разработаны и успешно применяются в первой линии диагностики у детей с ранним моторным дефицитом. При исключении СМА-5q молекулярно-генетическим методом рекомендуется последующее измерение уровня КФК и лактата в крови, а также МРТ мышц ног. При совокупности клинико-параclinical данных, свидетельствующих в пользу ММ с недостаточностью ТК2 показан ДНК-анализ гена *TK2*. Кроме того, своевременная диагностика 2 клинически перекрывающихся заболеваний, имеющих разные терапевтические подходы, крайне важна для выбора таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alberio S., Mineri R., Tiranti V., Zeviani M. Depletion of mtDNA: syndromes and genes. *Mitochondrion* 2007;7:6–12. PMID: 17280874. DOI: 10.1016/j.mito.2006.11.010.
2. Saada A., Shaag A., Mandel H. et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001;29:342–4. PMID: 11687801. DOI: 10.1038/ng751.
3. Mancuso M., Filosto M., Bonilla E. et al. Mitochondrial myopathy of childhood associated with mitochondrial DNA depletion and a homozygous mutation (T77M) in the *TK2* gene. *Arch Neurol* 2003;60:1007–9. DOI: 10.1001/archneur.60.7.1007.
4. Wang J., Kim E., Dai H. et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. *Mol Genet Metab* 2018;124(2):124–30. PMID: 29735374. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.04.012.
5. Garone C., Taylor R., Nascimento A. et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet* 2018;55(8):515–21. PMID: 29602790. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-105012.
6. Mercuri E., Finkel R., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. PMID: 29602790. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
7. Finkel R., Mercuri E., Meyer O. et al. SMA Care group. Diagnosis and

- management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197–207. PMID: 29305137. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
8. Oskoui M., Davidzon G., Pascual J. et al. Clinical Spectrum of Mitochondrial DNA Depletion Due to Mutations in the Thymidine Kinase 2 Gene. *Arch Neurol* 2006;63(8):1122–6. PMID: 16908738. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1122.
 9. Mendell J., Al-Zaidy S., Shell R., et al. Single-dose gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713–22. PMID: 29091557. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
 10. Domínguez-González C., Madruga-Garrido M., Mavillard F. et al. Deoxynucleoside therapy for thymidine kinase 2-deficient myopathy. *Ann Neurol* 2019;86(2):293–303. PMID: 31125140. DOI: 10.1002/ana.25506.
 11. Pena S., Iyengar R., Eshraghi R. et al. Gene therapy for neurological disorders: challenges and recent advancements *J Drug Target* 2019;11:1–18. PMID: 31195838. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1630415.
 12. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. PMID: 25741868. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
 13. Lopez-Gomez C., Levy R., Sanchez-Quintero M. et al. Deoxycytidine and deoxythymidine treatment for thymidine kinase 2 deficiency. *Ann Neurol* 2017;81(5):641–52. PMID: 28318037. DOI: 10.1002/ana.24922.
 14. Spinal muscular atrophy, type II; SMA2. URL: <https://omim.org/entry/253550>
 15. Rudnik-Schöneborn S., Lützenrath S., Borkowska J. et al. Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I–III from the point of view of progression and severity. *European neurology* 1998;39(3):154–62. PMID: 9605392. DOI:10.1159/000007926.
 16. Domínguez-González C., Hernández-Lain A., Rivas E. et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):100. PMID: 31060578. DOI: 10.1186/s13023-019-1071-z.
 17. Rao V., Kapp D., Schroth M. Gene therapy for spinal muscular atrophy: an emerging treatment option for a devastating disease. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24(12-a Suppl):S3–16. PMID: 30582825. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3.

Вклад авторов

С.А. Курбатов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;

П.Г. Цыганкова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

К.Ю. Моллаева, З.Р. Умаханова, Л.Г. Гейбатова: сбор материала, анализ полученных данных;

И.О. Бычков, Ю.С. Иткис: получение данных для анализа;

В.В. Забненкова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Е.Ю. Захарова: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать.

Authors' contributions

S.A. Kurbatov: development of research design, obtaining data, analysis of the data, article writing, reviewing of publications of the article's theme, final approval of the article before publication;

P.G. Tsygankova: analysis of the data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

K.Y. Mollaeva, Z.R. Umakhanova, L.G. Geybatova: obtaining data, analysis of the data;

I.O. Bychkov, Yu. S. Itkis: obtaining data;

V.V. Zabnenkova: obtaining data, analysis of the data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E. Yu. Zakharova: final approval of the article before publication, verification of critically important intellectual content.

ORCID авторов/ORCID authors'

С.А. Курбатов/S.A. Kurbatov: <https://0000-0002-8886-5222>

П.Г. Цыганкова/P.G. Tsygankova: <https://0000-0003-3998-3609>

К.Ю. Моллаева/K.Yu. Mollaeva: <https://0000-0002-3812-0126>

И.О. Бычков/I.O. Bychkov: <https://0000-0002-6594-6126>

В.В. Забненкова/V.V. Zabnenkova: <https://0000-0002-0649-5062>

З.Р. Умаханова/Z.R. Umakhanova: <https://0000-0001-7084-0572>

Л.Г. Гейбатова/L.G. Geybatova: <https://0000-0002-6455-2862>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All legal representatives gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.07.2019. **Принята к публикации:** 20.09.2019.

Article received: 17.07.2019. **Accepted for publication:** 20.09.2019.