

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Критерии диагностики спинальной
мышечной атрофии 5q**

**Синдром Айме–Грипп у российского
пациента с вновь выявленной
мутаций в гене MAF**

**Фенотипическая гетерогенность
и особенности диагностики
транстиретинового амилоидоза
с полинейропатией**

NEUROMUSCULAR 3

ТОМ 11

2 0 2 1

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 .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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 на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com
Выпускающий редактор А.В. Лукина
Корректор Н.А. Виленкина
Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +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.
2021. Том 11. № 3. 1–68.

Сдано в печать: 07.09.2021
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 7500 экз.

Бесплатно.
www.nmb.elpub.ru

3^{ТОМ 11}
'21

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Елена Леонидовна Куимова (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

Артеменко 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, специалист в области сомнологии, действительный член Европейского Общества исследователей сна (ESRS), руководитель центра медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (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)

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заведующий кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (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)

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 «Первый Московский государственный медицинский университет 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)

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)

Уртизбереа 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

3^{Vol. 11}
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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 e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor A.V. Lukina
Proofreader N.A. Vilenkina

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.
2021. Volume 11. No 3. 1-68.
Submitted: 07.09.2021.
© PH «ABV-Press», 2021
Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane,
13 building 16.
7,500 copies. Free distribution.
www.nmb.elpub.ru

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

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

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

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova Elena L. (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, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for 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, Full Member of European Sleep Research Society (ESRS), Head Sleep Medicine Center University Hospital Moscow State University (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)

Kutsev Sergey I., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Research Centre for Medical Genetics, chief supernumerary geneticist of the Russian Ministry of Health for medical genetics (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)

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)

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)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт — Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья — не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме — не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

— при наличии финансирования исследования — указать его источник (грант и т. д.),

— благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях — не более 20–25, в обзорах литературы — не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

*С.С. Никитин, С.Н. Бардаков, Н.А. Супонева, И.В. Жиров, Т.А. Адян,
Д.А. Гришина, Р.В. Деев*

**Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики
транстиретинового амилоидоза с полинейропатией 12**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, С.С. Никитин

Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q 37

*А.Ю. Смирнова, Д.С. Каньшина, Е.П. Богданова, В.Г. Салтыкова,
М.В. Синкин, С.С. Никитин*

**Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической
электромиографии и ультразвуковом исследовании
нервно-мышечной системы 45**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, М.Ю. Шорина,
И.Ф. Деменьшин, Г.Г. Прокопьев, И.В. Канивец, В.С. Сухоруков,
П.Л. Ануфриев, Т.И. Баранич, А.А. Козина, А.Г. Притыко*

**Новая мутация в гене *TRIP4*, ассоциированная с фенотипом врожденной
мышечной дистрофии типа Давиньон—Шове (клинический случай) 51**

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.П. Рыжкова

**Синдром Айме—Грипп у российского пациента с вновь выявленной
мутацией в гене *MAF* 64**

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- S.S. Nikitin, S.N. Bardakov, N.A. Suponeva, I.V. Zhiron, T.A. Adyan,
D.A. Grishina, R.V. Deev*
**Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis
with polyneuropathy 12**

ORIGINAL REPORTS

- I.V. Sharkova, E.L. Dadali, S.S. Nikitin*
Diagnostic criteria for spinal muscular atrophy 5q 37
*A.Yu. Smirnova, D.S. Kanshina, E.P. Bogdanova, V.G. Saltykova,
M.V. Sinkin, S.S. Nikitin*
**Russian-language dictionary of terms used in clinical electromyography
and ultrasound examination of the neuromuscular system 45**

CLINICAL CASE

- T.V. Kozhanova, S.S. Zhilina, T.I. Mescheryakova, M.Yu. Shorina,
I.F. Demenshin, G.G. Prokopiev, I.V. Kanivets, V.S. Suchorukov,
P.L. Anufriev, T.I. Baranich, A.A. Kozina, A.G. Prityko*
**New mutation in the *TRIP4* gene associated with congenital muscular dystrophy
Davignon—Chauveau type (clinical case) 51**
E.L. Dadali, T.V. Markova, O.P. Ryzhkova
**Aymé—Gripp syndrome in a Russian patient with a newly detected mutation
in the *MAF* gene 64**

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36



Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией

С.С. Никитин¹, С.Н. Бардаков², Н.А. Супонева³, И.В. Жиров⁴, Т.А. Адян¹, Д.А. Гришина³, Р.В. Деев⁵

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин Nikitin-s@bk.ru

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – системное прогрессирующее фатальное заболевание, для которого в последнее время предложена модифицирующая терапия, задерживающая прогрессирование болезни и улучшающая качество жизни пациента. Задержка диагностики ATTR-амилоидоза связана с неоднородностью проявлений болезни, а также с недостаточной информированностью врачей разных специальностей о заболевании. Представлен обзор последних исследований по симптоматике, диагностике, молекулярно-генетическим характеристикам ATTR-амилоидоза и самых частых форм болезни с преимущественным вовлечением периферических нервов и сердца, а также почек, желудочно-кишечного тракта и глаз. Рассмотрены международные согласительные рекомендации по диагностике при подозрении на наличие ATTR-амилоидоза с использованием современных методов, облегчающие раннюю и точную диагностику. Рассматриваются причины и самые частые ошибочные диагнозы ATTR-амилоидоза, также приводящие к задержке своевременного назначения терапии. Молекулярно-генетическое тестирование следует рассматривать на ранней стадии обследования пациента с необъяснимой периферической нейропатией и кардиомиопатией. Диагностический алгоритм, основанный на начальных симптомах и проявлениях со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, облегчает идентификацию пациента с клиническим подозрением на ATTR-амилоидоз врачом общей практики. Ранняя диагностика критически важна для пациентов с ATTR-полинейропатией, так как раннее назначение препарата Виндакель (тафамидис), зарегистрированного в РФ в 2017 г., позволяет получить значимый клинический эффект. Своевременное назначение препарата Виндакель достоверно замедляет прогрессирование болезни, улучшает прогноз и качество жизни пациентов с ATTR-полинейропатией.

Ключевые слова: ATTR-амилоидоз, ATTRv, hATTR, полинейропатия, кардиомиопатия, транстиретиновый амилоидоз

Для цитирования: Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):12–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36.

Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy

S.S. Nikitin¹, S.N. Bardakov², N.A. Suponeva³, I.V. Zhirov⁴, T.A. Adyan¹, D.A. Grishina³, R.V. Deev⁵

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

⁴National Medical Cardiology Research Center; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., 121552 Moscow, Russia;

⁵North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Nikitin Nikitin-s@bk.ru

Transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) is a systemic progressive fatal disease, for which a modifying therapy has recently been proposed that delays the progression of the disease and improves the patient's quality of life. The delay in the diagnosis of ATTR-amyloidosis is associated with the heterogeneity of the manifestations of the disease, as well as insufficient awareness of doctors of different specialties about the disease. A review of recent studies on the symptomatology, diagnosis, molecular genetic characteristics of ATTR-amyloidosis and the most common forms of the disease with the predominant involvement of peripheral nerves and the heart, as well as the kidneys, gastrointestinal tract, and eyes is presented. The international consensus recommendations for the diagnosis of suspected ATTR-amyloidosis using modern methods that facilitate early and accurate diagnosis are discussed. The reasons and the most frequent misdiagnoses of ATTR-amyloidosis, which also lead to a delay in the timely appointment of therapy, are considered. Molecular genetic testing should be considered early in the evaluation of a patient with unexplained peripheral neuropathy and cardiomyopathy. A diagnostic algorithm based on the initial symptoms and manifestations of the cardiovascular and nervous systems facilitates the identification of a patient with clinical suspicion of ATTR-amyloidosis by the general practitioner. Early diagnosis is critically important for patients with ATTR polyneuropathy, since the early prescription of Vyndaqel (tafamidis), registered in the Russian Federation in 2017, allows a significant clinical effect to be obtained. Timely administration of Vyndaqel significantly slows down the progression of the disease, improves the prognosis and quality of life in patients with ATTR polyneuropathy.

Key words: ATTR amyloidosis, ATTRv, hATTR, polyneuropathy, cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis

For citation: Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A. et al. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):12–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36.

Амилоидоз — полисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений, часто имитирующих патологию разных внутренних органов и систем. Это приводит к поздней постановке правильного диагноза и задержке начала лечения, что ухудшает прогноз и создает угрозу жизни пациента. Частота выявления амилоидоза варьирует от 0,1 до 6,6 % [1–3]. Настороженность относительно этого диагноза позволяет предотвратить инвалидизацию пациентов вследствие мультисистемного поражения.

Амилоидоз характеризуется отложением во внеклеточном матриксе разных органов и тканей гликопротеида амилоида, состоящего из нерастворимых фибриллярных белковых скоплений с широкой антипараллельной бета-складчатой структурой [4]. Полисахариды в составе амилоида в основном представлены галактозой, глюкозой, реже — галактозаминами, глюкозаминами, маннозой и фруктозой [1]. Белковые и углеводные фракции образуют между собой прочную связь, обеспечивающую устойчивость структуры амилоида [5]. До 10–15 % общей массы тканевого амилоида составляет фибриллярный белок Р (Р-компонент), идентичный при всех вариантах амилоидоза. Его роль до конца не изучена [4, 6, 7]. Сегодня известно около 36 белков-предшественников, способных к формированию амилоида при определенных условиях, что определяет патогенез и течение болезни [8]. В патогенезе значение имеет амилоидогенность белка-предшественника, специфичного для каждой формы амилоидоза. Современная классификация амилоидов основана на типе амилоидного белка [9]. Во всех случаях «А» означает «амилоид», следующая аббревиатура обозначает тип белка (например, AL — амилоид, полученный из легких цепей иммуноглобулина (от англ. L —

light); ATTR — амилоид, полученный из транстиретина; β 2M — β 2-микроглобулин; В — В-протеин; IAPP — островковый амилоидный полипептид и т. п.). Разные типы амилоидоза характеризуются разной тропностью тканей для отложений амилоида, а также могут быть приобретенными или наследственными. Наиболее распространенными вариантами на территории РФ являются AL-, AA-, ATTR- и β 2M (диализный) амилоидозы [1, 3]. Как уже отмечено выше, по определению Международного общества амилоидоза (International Society of Amyloidosis, ISA) термин «амилоидоз» используется для описания гетерогенных состояний, при которых преимущественно во внеклеточном пространстве обнаруживаются фибриллы неправильно сложенного белка, окрашиваемого в биоптате конго красным и имеющего желто-зеленое двойное лучепреломление в поляризованном свете [10]. Ультроструктурными методами показано, что все типы амилоида представлены жесткими неветвящимися фибриллами диаметром 90–120 Å, которые состоят из 4–6 протофиламентов с антипараллельной бета-складчатой структурой, что и определяет двойное лучепреломление.

Наследственный амилоидоз входит в группу болезней, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и связанных с появлением мутантных белковых форм амилоидных фибрилл. В соответствии с рекомендациями ISA для амилоидных болезней, связанных с мутантными белками, рекомендуется использовать термин «наследственный», а не «семейный» амилоидоз. Также вместо обозначений “ATTRm” (от англ. m — mutant, мутантный) или “hATTR” (от англ. h — hereditary, наследственный) предложен термин «наследственный ATTRv», где “v” означает вариант (от англ. variant). Обозначение “ATTRwt” используется для демонстрации

связи состояния с белком дикого типа в отличие от варианта (от англ. wt — wild type, дикий тип).

Развитие ATTRv-амилоидоза обусловлено наличием мутаций, кодирующих структуру белка транстиретина — предшественника амилоида, синтезируемого печенью из составляющей фракции преальбумина и выполняющего функции транспортного белка тироксина и ретинола. Сегодня уже описано более 130 патогенных мутаций, кодирующих структуру белка транстиретина (ATTR) [11].

Транстиретин — тетрамерный белок, состоящий из 4 идентичных субъединиц. Мутации приводят к замене в структуре транстиретина аминокислот с формированием нестабильных мономеров. Преципитация белка и последующая полимеризация заканчиваются образованием амилоидных фибрилл. Особенности распределения амилоида в органах и тканях связывают с типом амилоидогенной мутации [12]. У 1/3 больных ATTRv-амилоидозом в клинической картине превалирует поражение периферической нервной системы, у 1/3 пациентов доминируют кардиологические проявления, что говорит о формировании амилоидной (транстиретиновой) кардиомиопатии. В остальных случаях формируется смешанный клинический вариант [13, 14].

После первых эндемичных описаний в Португалии [15] очаги болезни были выявлены в Швеции, Японии и Бразилии [16, 17], небольшие эндемические очаги обнаружены на Кипре [18], Майорке [19] и в Болгарии [20]. Наследственные формы ATTR-амилоидоза сегодня описаны в 36 странах мира [17, 21].

Распространенность болезни в эндемичных районах оценивается примерно в 1/1000 человек, а с учетом случаев наследственной ATTR-полинейропатии, зарегистрированных в 36 странах мира, расчетная распространенность в мире оценивается сегодня как 1/1 000 000 человек [22]. Данные по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют.

Основные фенотипы ATTRv-амилоидоза

Нейропатия при ATTRv-полинейропатии. Фенотип в эндемичных районах мира ATTRv-полинейропатии с учетом семейного анамнеза характеризуется поражением тонких волокон по восходящему типу (боль, онемение и парестезии стоп) с вегетативными проявлениями в виде сухости, шелушения кожи стоп, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эректильных нарушений и ортостатической гипотензии или без них. Часто есть жалобы на общую утомляемость, внезапную потерю массы тела. Следует отметить, что в дебюте нарушения трудно отличить от изменений у пациентов с полинейропатией при диабете [23]. Заболевание в зависимости от эндемичности региона отличается возрастом начала: в Португалии и Бразилии — 30–40 лет (до 80 % больных), в то время как в Швеции в основном дебют болезни приходится на 60–70 лет [2, 24, 25].

В Японии показано бимодальное распределение по возрасту начала: один пик приходится на 30–40 лет (раннее начало), а другой — на 60 и более лет (позднее начало) [26].

Как следует из вышесказанного, на основании возраста дебюта ATTRv-амилоидоз подразделяют на случаи с ранним (до 50 лет) и поздним (после 50 лет) началом. По клиническим проявлениям больше всего изучены случаи, ассоциированные с самой частой мутацией Val30Met, которые могут различаться в зависимости от возраста дебюта полинейропатии (табл. 1) [27]. Следует помнить, что даже при одном и том же генотипе клинико-патологические изменения могут различаться в разных возрастных группах [28].

На примере самой частой мутации Val30Met можно видеть, насколько вариabельным патологическим состоянием является ATTRv-полинейропатия в зависимости от возраста начала болезни, что подчеркивает неоднородность обсуждаемого заболевания даже для эндемичных районов. Раннее начало в большей степени соответствует классическому варианту болезни, с вовлечением вегетативной нервной системы, но при этом пациенты дольше сохраняют независимость передвижения и имеют большую продолжительность жизни (до 10–20 лет с момента начала) [2]. Пациенты с поздним началом с мутацией Val30Met или без нее обычно болеют тяжело, имеют поражение сердца и меньшую продолжительность жизни (средняя выживаемость — 7 лет с начала болезни) [29–31]. Прогноз всегда намного хуже для пациентов с преимущественно или исключительно сердечной недостаточностью (ожидаемая продолжительность жизни обычно не превышает 2–5 лет с момента появления симптомов) [29–31].

Необходимо повторить, что большинство мутаций TTR приводят к нейропатическому или смешанному фенотипу, хотя для ряда мутаций известны относительно изолированные кардиомиопатии. Следующие варианты мутаций приводят преимущественно к поражению сердца: Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala и Leu111Met [32, 33], в то время как мутации Ala97Ser and Ser50Arg ассоциированы с чисто неврологическими изменениями [29, 34].

Предпринимаются попытки связать фенотип ATTRv-полинейропатии с характеристиками амилоидных фибрилл. При анализе биоптата жира передней стенки живота показано, что для раннего дебюта ATTRv-полинейропатии характерно наличие полноразмерных фибрилл, а появление фибрилл разной длины (смешанные фрагменты белка TTR) ассоциируется с нейропатией, поражением сердца и поздним началом болезни [35]. Обсуждается стабильность белка TTR как главного фактора образования амилоидных фибрилл при наследственных вариантах ATTR-амилоидоза [36, 37].

Для неэндемичных районов, к которым относится РФ, основные ранниестораживающие клинические

Таблица 1. Основные характеристики ATTRv-амилоидоза, обусловленного мутацией Val30Met, в зависимости от времени появления первых симптомов [27]

Table 1. The main characteristics of ATTR-amyloidosis caused by the Val30Met mutation depending on the time of the appearance of the first symptoms [27]

Показатель Parameter	Мутация Val30Met Mutation Val30Met	
	Раннее начало (до 50 лет) Early onset (before 50 years)	Позднее начало (после 50 лет) Late onset (after 50 years)
Страна (эндемичный район) Country (endemic region)	Бразилия, Швеция, Португалия, Япония Brazil, Sweden, Portugal, Japan	Великобритания, Италия, США, Франция, Швеция, Япония Great Britain, Italy, USA, France, Sweden, Japan
Семейный анамнез, % Family history, %	94	48
Периферическая полинейропатия, % Peripheral polyneuropathy, %	57	81
Вегетативная нейропатия, % Autonomic neuropathy, %	48	10
Непреднамеренная потеря массы тела, % Unintentional weight loss, %	5	0
Среднее время до потребности в опоре при ходьбе, лет Average time to the need for support when walking, years	>5,6	3
Среднее время до необходимости использования кресла-каталки, лет Average time to the need to use a wheelchair, years	10	6
Состояние сердца Heart condition	Прогрессирующее нарушение проведения Progressive conduction disorder	Рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, прогрессирующее нарушение проведения Restrictive cardiomyopathy, heart failure, progressive conduction disorder
Средняя выживаемость от первых симптомов, лет Average survival from the first symptoms, years	11	7,3
Причина смерти Cause of death	Кахексия, инфекции Cachexia, infections	Сердечная недостаточность, внезапная смерть, кахексия или вторичная инфекция Heart failure, sudden death, cachexia or secondary infections

признаки ATTRv-амилоидоза касаются изменений, проявляющихся полинейропатией. Заболевание обычно дебютирует с поражения дистальных мало- или немиелинизированных сенсорных нервных волокон Аδ- и С-типа (полинейропатия тонких волокон), приводящего к нарушению температурной и болевой чувствительности в стопах, нейропатическому болевому синдрому, при этом суставно-мышечное чувство и вибрационная чувствительность могут оставаться сохраненными [38]. По мере прогрессирования болезни вовлекаются толстые сенсорные и моторные волокна, развивается симметричная аксональная полинейропатия, чувствительные нарушения распространяются во восходящему типу на голени, бедра, руки, появляются вегетативные расстройства [39]. В тех случаях, когда в дебюте болезни обнаруживаются признаки автономной дисфункции, это в первую очередь проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой

системы (ортостатическая гипотензия, аритмия), ЖКТ (чередование постпрандиальной диареи и констипации, непреднамеренное снижение массы тела), мочеполовой системы (эректильная дисфункция, дизурические расстройства) [40, 41]. Попытка привязки вегетативных нарушений к типу мутации в регистре ТНАОС продемонстрировала, что частота вегетативной дисфункции выше при мутации Val30Met и при этом ниже у лиц с поражением сердца [42, 43]. Кроме того, у пациентов с мутациями Val30Met среднее время от начала первых признаков болезни до первых вегетативных симптомов оказалось самым коротким и составило 2,7 года [43]. Вегетативные нарушения были умеренными у больных с мутациями Glu89G и Phe64Leu и тяжелыми при мутации Thr49Ala [44]. У пациентов с мутациями Phe64Leu не было вегетативных нарушений в дебюте, но в последующем они появились в среднем в течение 4 лет от начала болезни; у пациентов

с мутацией Thr49Ala вегетативные симптомы присутствовали в 50 % случаев в дебюте [44]. Вегетативные симптомы оказались характерными для больных с мутациями Ser50Arg, Ser52Pro и Gly47Ala [45], так же как и для мутаций Thr60Ala и Ser77Tyr [46]. В исследовании NEURO-TTR у 172 пациентов разного возраста и разной тяжести АТТР-полинейропатией, ассоциированной с 27 разными мутациями (Val30Met в 52 % случаев), у 70 % больных выявлено вовлечение тонких, толстых и вегетативных волокон. Вегетативная дисфункция чаще всего ассоциирована с мутацией Thr60Ala, изменения в почках — с мутацией Val30Met.

При обсуждении вегетативных нарушений следует подчеркнуть необходимость их выявления на ранних стадиях АТТРv-амилоидоза, а не при ретроспективном анализе в далеко зашедших случаях, что является залогом сокращения времени установления диагноза и эффективной помощи пациенту [46].

К другому раннему неспецифическому настораживающему признаку болезни можно отнести синдром карпального канала (СКК), особенно в случаях его развития с двух сторон и при отсутствии ожидаемого эффекта декомпрессии [47]. В ретроспективном исследовании, включавшем 76 пациентов с АТТРv-полинейропатией, СКК был начальным симптомом в 33 % случаев амилоидоза, при этом другие симптомы появились в среднем только через 4,6–5,6 года [44]. Показано, что СКК предшествует появлению признаков вовлечения сердца до 5–9 лет [48].

Описаны 4 фенотипа АТТРv-амилоидоза из неэндемичных районов, для которых вовлечение тонких нервных волокон было обнаружено только у 33 % пациентов и не является ведущим симптомом [49–51]. Также есть описания восходящей полинейропатии с поражением всех видов чувствительности, утратой рефлексов, атактической нейропатией и признаков мультифокальной и чисто моторной нейропатии [50, 52–55]. Малое число описанных случаев или возможная казуистика (например, пациент с АТТР-амилоидозом под маской бокового амиотрофического склероза [56]) не должны снижать уровень настороженности о возможном амилоидозе генетической природы. Задержка установления диагноза остается проблемой для всех стран, несмотря на повышение осведомленности врачей о АТТРv-амилоидозе, что в первую очередь связано с неспецифичностью мультисистемных нарушений и симптомов, которые, особенно в дебюте, часто имитируют многие более распространенные патологические состояния [57, 58]. Кроме того, даже при наличии одной и той же точечной мутации существуют клиническая гетерогенность и широкий спектр клинических проявлений внутри и между этническими группами [2].

Попытки анализа факторов, возможно, влияющих на возраст начала, фенотип и фенотипическую экспрессию в семьях с мутациями Val30Met, а также географического происхождения и пола родителя, от ко-

торого унаследована мутация, не увенчались успехом [24, 25, 59–62].

Таким образом, при наличии хронической прогрессирующей полинейропатии с дебютом во взрослом возрасте с чувствительными, вегетативными и/или моторными симптомами после исключения самых частых причин хронических полинейропатий (сахарный диабет, токсическая, лекарственная полинейропатия) необходимо провести электродиагностическое исследование для исключения вовлечения в процесс периферических нервов.

Учитывая системность поражения при АТТР-полинейропатии, при дифференциальной диагностике причин хронической полинейропатии необходимо обязательно оценивать наличие поражения других органов и систем, в особенности сердца и почек.

Для проведения обследования на наличие АТТР-полинейропатии пациента также можно направить в один из референсных центров (список центров см. в конце статьи).

Поражение сердца при АТТРv-амилоидозе

При наличии у пациента хронической прогрессирующей полинейропатии необходимо направить его к кардиологу, чтобы провести обследование для исключения «красных флагов» амилоидной кардиомиопатии (рис. 1).

Следующим этапом скринингового обследования пациента с подозрением на амилоидную кардиомиопатию являются регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография и анализ лабораторных маркеров (табл. 2).

Тем не менее при АТТРv-амилоидозе в единичных случаях встречается изолированное вовлечение сердца [64, 65, 71].

Установление диагноза АТТР-амилоидоза зависит от информированности кардиолога. Следует отметить, что амилоидоз, белком-предшественником которого является транстиретин, является самым частым вариантом в кардиологической практике [2, 3, 63–68, 72]. Из эпидемиологических исследований известно, что 17 % пациентов с АТТР-амилоидозом с поражением сердца до установления диагноза посещали как минимум 5 разных специалистов [2], неправильно диагноз был установлен у 50 % пациентов с мутантным и у 39 % пациентов с диким типом АТТР-амилоидоза [63, 73], 75 % пациентов получали терапию по поводу другого диагноза [63], средняя задержка установления правильного диагноза составляет 39 (8–78) мес [63, 67], у 42 % пациентов диагноз установлен больше чем через 4 года после появления первых симптомов [66]. По данным последнего обзора, средневзвешенные средние значения и медианы задержки установления диагноза у пациентов с поражением сердца составляют 6,1 и 3,4 года для АТТРwt-кардиомиопатии, 5,7 и 2,6 года для АТТРv-кардиомиопатии. Частота установления



Рис. 1. Клинико-демографические «красные флаги», требующие направления к кардиологу для исключения амилоидной кардиомиопатии [2, 3, 47, 63–69]
Fig. 1. Clinical and demographic “red flags” requiring referral to a cardiologist to exclude amyloid cardiomyopathy [2, 3, 47, 63–69]

Таблица 2. «Красные флаги» амилоидной кардиомиопатии при скрининговом обследовании [2, 3, 63–68, 70]

Table 2. “Red flags” of amyloid cardiomyopathy during screening examination [2, 3, 63–68, 70]

Исследование Study	Результаты Results
Электрокардиография Electrocardiography	Широкий комплекс QRS; несоответствие между вольтажом и массой миокарда; псевдоинфарктные изменения A wide range of QRS; discrepancy between the voltage and the mass of the myocardium; pseudoinfarction changes
Эхокардиография Echocardiography	Выраженная гипертрофия левого желудочка; умеренный выпот в перикарде; бивентрикулярная гипертрофия и утолщение клапанов сердца; феномен “apical sparing” (сохранение продольной деформации в области вершины с одновременным значимым уменьшением данного показателя в базальных отделах); митральный S <6; дилатация левого предсердия; низкий градиент при low flow аортальном стенозе Severe hypertrophy of the left ventricle; moderate effusion in the pericardium; biventricular hypertrophy and thickening of the heart valves; the phenomenon of apical sparing (preservation of longitudinal deformation in the apex area with a simultaneous significant decrease in this indicator in the basal sections); mitral S <6; left ventricle dilation; low gradient in low flow aortic stenosis
Лабораторные маркеры Laboratory markers	Умеренное повышение концентрации сердечных тропонинов; значительное повышение концентрации натрийуретических пептидов Moderate increase in the concentration of cardiac troponins; a significant increase in the concentration of natriuretic peptides

неправильного диагноза в дебюте заболевания составляет 34–57 % случаев [74].

Так называемый дикий тип транстиретинового амилоидоза (ATTRwt) выявляется на аутопсиях у 25 % пациентов старше 80 лет и у 37 % лиц старше 95 лет [75, 76]. Таким образом, представление о малой распространенности данного состояния является неверным. Намного реже встречаются наследственные формы ATTR-амилоидоза, обусловленные мутациями гена *TTR*, которые проявляются с III декады жизни периферической и автономной нейропатией, иногда с вовлечением других органов и систем и, в большинстве случаев, с кардиомиопатией [2, 3, 63, 65–68, 72, 77].

Есть данные о том, что у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса в 17 % случаев причиной болезни является именно ATTR-амилоидоз [78]. И хотя ATTR-кардиомиопатия встречается преимущественно у мужчин (70–90 %) [2, 3, 63, 65–67], в когорте лиц с данной формой сердечной недостаточности отмечается равное распределение по полу [66, 68, 78]. Это позволило сделать вывод, что при своевременной диагностике ATTR-кардиомиопатия может рассматриваться как самая частая кардиомиопатия, связанная с болезнями накопления. Сегодня диагностика амилоидоза при наличии преимущественно кардиологических проявлений является ступенчатой [2, 3, 63, 65–68]. На 1-м этапе необходимо заподозрить наличие амилоидоза по ключевым клинико-демографическим и лабораторным показателям. Тщательный скрининг необходим, если у пациента есть необъяснимая гипертрофия левого желудочка >12 мм (при отсутствии анамнеза гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии и других состояний), а также как минимум 1 из так

называемых красных флагов, т. е. любой клинический, демографический или лабораторный показатель, резко увеличивающий вероятность наличия именно амилоидной кардиомиопатии [2, 3, 63, 66, 68, 72].

Таким образом, необходима настороженность в отношении амилоидоза, если обнаружена необъяснимая гипертрофия левого желудочка или кардиомиопатия в комбинации с хотя бы одним и, тем более, несколькими настораживающими признаками (см. табл. 2). Рекомендуется своевременно направлять пациента к кардиологу, и затем — к специалистам референсного центра (список центров см. в конце статьи).

Дальнейшая кардиодиагностика, включая дифференциальную диагностику амилоидоза с разными белками-предшественниками, связана с проведением серии исследований. Для исключения других форм амилоидоза, поражающих сердце (в первую очередь AL-формы), требуется отрицательный результат при иммунофиксации белков крови и мочи, а также отсутствие патологических уровней свободных легких цепей в крови [3, 63, 65, 66, 68]. Проводится неинвазивная диагностика АТТР-амилоидоза сердца, которая основана на выполнении магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и радионуклидных методов исследования (сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами) [3, 63, 66, 79, 80]. По заключениям экспертных сообществ, в большинстве случаев неинвазивной диагностики достаточно для решения этой задачи [2, 3, 63–65].

В ряде случаев требуется проведение биопсии миокарда. В том случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит преимущественно в миокарде, иммуногистохимический анализ биоптатов других тканей кроме миокарда не является информативным [3, 64, 67]. Исследование биоптата подразумевает световую иммуногистохимию, иммуноэлектронную микроскопию и «золотой стандарт» такой диагностики — масс-спектрометрию (ее чувствительность и специфичность приближаются к 100 %) [3, 63, 68]. Таким образом, ключевым фактором успешности выявления АТТР-амилоидоза является ранняя диагностика кардиомиопатии амилоидной этиологии с последующим определением типа белка — предшественника амилоида, а именно АТТР.

АТТР-амилоидогенное поражение почек

Несмотря на факт выраженного поражения почек у пациентов, впервые описанных С. Andrade (1952), а также наличия большого числа случаев как изолированного, так комбинированного поражения почек, сегодня не выделяют отдельного фенотипа АТТР-нефропатии [15]. Однако наличие нефропатии не только позволяет заподозрить системный характер поражения и своевременно установить диагноз амилоидоза, но и обеспечивает оптимальную коррекцию фармакотерапии с учетом выделительной функции почки.

Нефропатия (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/ м^2) выявляется у 37 % пациентов с самой частой мутацией Val30Met [81], причем чаще у женщин (Ж:М = 15:3) [82]. Развитие АТТР-нефропатии характерно преимущественно для sporadических случаев из неэндемичных регионов, при этом часто наблюдается антиципация проявления поражения почек среди sibilingов последующих поколений [83]. Нефропатия обычно возникает при прогрессировании неврологических проявлений, но в ряде случаев может им предшествовать [84, 85], не коррелирует с возрастом, продолжительностью болезни и выраженностью полинейропатии [82]. Однако отмечено, что при появлении полинейропатии в возрасте старше 40 лет риск развития нефропатии увеличивается в 3,5 раза [83].

Для АТТР-нефропатии свойственно поэтапное прогрессирование с появления микроальбуминурии, протеинурии, с последующим нарушением концентрационной функции, повышением уровня креатинина и развитием терминальной почечной недостаточности [86, 87].

Микроальбуминурия — важный ранний признак поражения почек, отражающий начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и представляет собой 1-ю стадию клинической амилоидной нефропатии [86, 88]. Количество амилоидных отложений в мезангиальной и сосудистой части клубочков коррелирует с уровнем микроальбуминурии [89]. При микроальбуминурии >90 мг наблюдается значительное поражение артериол юкстагломерулярного аппарата. Но для наиболее частой мутации (Val30Met) описаны случаи нормоальбуминурии при наличии депозитов амилоида в почке [90]. Наличие микроальбуминурии характеризуется более низким уровнем сывороточного альбумина и более высоким уровнем мочевой кислоты. Микроальбуминурия и последующая нефропатия обычно возникают в течение первых 7 лет развития АТТР-полинейропатии. В среднем между обнаружением микроальбуминурии и развитием очевидной нефропатии проходит 2 года [86]. Скрининг микроальбуминурии каждые 6 мес при наличии нефропатии и 1 раз в год при ее отсутствии является важным прогностическим фактором оценки прогрессирования АТТР-амилоидоза.

В 32–36 % случаев микроальбуминурия предшествует развитию полинейропатии у бессимптомных носителей патогенной мутации, в то время как у пациентов с развившейся полинейропатией микроальбуминурия встречается в 78 % случаев. Наличие микроальбуминурии повышает относительный риск развития полинейропатии в 4,8 раза в течение 3 лет (в среднем через 2,2–2,3 года) [86].

Протеинурия. При прогрессировании АТТР-амилоидоза протеинурия развивается в среднем к возрасту 54,33 года (IQ 44,09–61,23) и носит в 61,5 % случаев нефротический характер [82]. При этом дисфункция

почек, сопровождающаяся протеинурией, вероятно, коррелирует со степенью отложений амилоида в клубочках, артериолах и артериях среднего диаметра, а не со степенью выраженности отложений в мозговом веществе почек [90, 91]. Следует отметить, что протеинурия предшествует развитию полинейропатии в 72,2 % случаев [82]. Однако выраженность амилоидоза в почке не коррелирует с утратой миелинизированных нервных волокон в икрожном нерве, что свидетельствует об отсутствии связи тяжести нефропатии с выраженностью полинейропатии [92].

Пациенты с АТТР-амилоидной нефропатией, обусловленной мутацией Val30Met, достигают терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в возрасте 52–60 лет со средней выживаемостью 21 мес после начала гемодиализа [82, 83]. У пациентов на терминальной стадии перитонеальный диализ не рекомендуется из-за частого наличия поражения ЖКТ. Главной проблемой проведения гемодиализа у пациентов с АТТР-амилоидозом является интрадиализная гипотензия, наблюдающаяся в половине всех случаев. Основными причинами гибели являются внезапная сердечная смерть у пациентов без водителя ритма в 1-й год проведения гемодиализа, сепсис, реже — неконтролируемая гипотензия и кахексия [93]. Трансплантация почки при АТТР-нефропатии не применяется, поскольку печень продолжает вырабатывать белок — предшественник ТТР-амилоида. Однако возможна комбинированная трансплантация печени и почек, что позволяет избежать рецидива нефропатии [94].

Возможность развития нефропатии у пациентов с АТТР-амилоидозом варьирует в зависимости от вида мутации (табл. 3).

Поражение глаз при АТТР-амилоидозе

Среди белков, которые могут формировать отложения амилоида в глазу, выделяют ТТР и гелъзолин, для которых поражение глаз является частью системного поражения, а также кератоэпителин и лактоферрин, отложение которых происходит исключительно в тканях глаз [14]. Окулярная форма АТТР-амилоидоза занимает 10 % всех случаев, при этом поражение глаз является проявлением системного процесса и обычно наблюдается значительно позже, на развернутых стадиях заболевания. Однако описан ряд мутаций, для которых поражение глаз является приоритетным: Arg34Gly, Tyr114Cys, Thr49Ala и Glu54Lys [109].

АТТР-амилоидные отложения обнаружены в эндотелии роговицы, капсуле хрусталика, эпителии радужной оболочки, пигментном эпителии сетчатки, мерцательном пигментном эпителии, стекловидном теле, конъюнктиве, трабекулярной сети, слезных железах и нервных волокнах сетчатки [110].

Выявленные различия в биохимических характеристиках амилоидных фибрилл между сосудами

сетчатки и депозитами амилоида в экстраокулярных мышцах предполагают разные механизмы, лежащие в основе амилоидного фибриллогенеза в интра- и экстраокулярных тканях [111]. В частности, например, аномалии сосудов конъюнктивы возникают из-за отложения циркулирующего в плазме транстиретина, тогда как амилоид в стекловидном теле, как полагают, образуется из транстиретина, секретируемого пигментным эпителием сетчатки [112].

Глазные проявления во многом обусловлены местной продукцией АТТР, особенно пигментным эпителием сетчатки (RPE) [113], что объясняет неуклонное прогрессирование поражения глаз после трансплантации печени, при том что АТТР плазмы не может проникать через гематосетчатый барьер [114, 115]. В частности, после трансплантации печени у пациентов с ТТР-мутацией Val30Met помутнение стекловидного тела развивалось в 36 % случаев, а глаукома — в 18 % случаев [116]. Глазные проявления АТТР-амилоидоза не только продолжают развиваться после трансплантации печени, но и даже ускоряются после проведенного оперативного лечения [111, 116, 117].

Офтальмологические проявления АТТР-амилоидоза обладают значительной вариабельностью и включают помутнение стекловидного тела в 5,4–35,0 % случаев [109, 117], хроническую открытоугольную глаукому (5,4 %) [117], аномалии сосудов конъюнктивы (75,5 %) [117], сухой кератоконъюнктивит (40,5 %) [117], потерю чувствительности роговицы и нейротрофические заболевания, язвы роговицы, помутнение передней капсулы хрусталика, сосудистую патологию сетчатки, нарушение аккомодации, нарушение формы зрачка (43,2 %) [117] и нейропатию зрительного нерва. Некоторые из этих проявлений могут приводить к необратимой слепоте и существенно снижать качество жизни пациентов.

Амилоидные фибриллы также выявляются практически во всех экстраокулярных тканях, в частности в орбитах, экстраокулярных мышцах, мышце, поднимающей верхнее веко, веках и слезной системе [118–120].

Таким образом, поиск АТТР-амилоидного поражения глаз является важным элементом оценки системности поражения. Рекомендуется направлять пациента с подозрением на АТТР-полинейропатию на офтальмологическое обследование, которое должно включать измерение остроты зрения, биомикроскопию с обследованием зрачка, конфокальную микроскопию роговицы, обследование передней камеры и глазного дна, тонометрию и оценку поля зрения [110]. В свою очередь, если офтальмолог обнаруживает изменения, позволяющие заподозрить амилоидное поражение глаз, рекомендуется мультидисциплинарное обследование пациента (в первую очередь у невролога и кардиолога).

Таблица 3. Варианты мутаций TTR, сопровождающиеся поражением почек

Table 3. Variants of TTR mutations associated with kidney damage

№	Изменение ДНК DNA modification	Изменение белка Protein change	Фенотип Phenotype	Нефропатия Nephropathy	Источник Source
1	c.148G.A	Val30Met (p.Val50Met)	ПНП, АН, Г, П PNP, AN, E, K	П, ХБП, ДА K, CKD, ADKP	Saraiva M.J. et al., 1983 [95]; Yoshimura Y. et al., 2016 [84]
2	c.149T.C	Val30Ala (p.Val50Ala)	С, АН, ПНП, П C, AN, PNP, K	ДА ADKP	Liu J.Y., 2011 [96]
3	c.158T.G	Phe33Cys (p.Phe53Cys)	СКК, С, Г, П CTS, C, E, K	ДА ADKP	Lim A. et al., 2003 [97]
4	c.157T.A	Phe33Ile (p.Phe53Ile)	ПНП, АН, Г, П PNP, AN, E, K	ДА ADKP	Gafni J et. al., 1985 [98]
5	c.200G.A	Gly47Glu (p.Gly67Glu)	С, ПНП, АН, П C, PNP, AN, K	ХБП, ДА CKD, ADKP	Pelo E. et al., 2002 [99]
6	c.214T.C	Ser52Pro (p.Ser72Pro)	ПНП, АН, С, П PNP, AN, C, K	ХБП, ДА CKD, ADKP	Booth D.R., 1994 [100]
7	c.218G.A	Gly53Glu (p.Gly73Glu)	С, П C, K	ХБП CKD	Holmgren G., 2005 [101]
8	c.277A.G	Ile73Val (p.Ile93Val)	ПНП, АН, П PNP, AN, K	ХБП CKD	Booth D.R., 1998 [102]
9	c.290C.A	Ser77Tyr (p.Ser97Tyr)	С, П, ПНП C, K, PNP	ХБП CKD	Wallace M.R., 1988 [103]
10	c.293A.T	Tyr78Phe (p.Tyr98Phe)	ПНП, СКК, П, С PNP, CTS, K, C	ХБП CKD	Riboldi G., 2011 [104]
11	c.323A.G	His88Arg (p.His108Arg)	ПНП, С, П PNP, C, K	ХБП CKD	Holmgren G., 2005 [101]
12	c.334G.A	Glu92Lys (p.Gln112Lys)	С, П C, K	ДА ADKP	Saito F., 2001 [101]
13	c.341T.C	Val94Ala (p.Val114Ala)	С, ПНП, АН, П C, PNP, AN, K	ДА ADKP	Kristen A.V., 2007 [105]
14	c.395G.T	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	ПНП, С, П PNP, C, K	ХБП CKD	De Lucia R., 1993 [106]
15	c.371A.G	Asn124Ser (p.Asn154Ser)	П, С R, C	П, ДА K, ADKP	Bergstrom J., 2007 [107]
16	c.224T>C	p.Leu75Pro	П K	П, С, ДА K, C, ADKP	Jing Xu, 2016 [85]
17	c.133G>A	p.Ala45Thr	П, ГМ K, B	П, МГ, ДА K, M, ADKP	Никитина Е., 2018 [108] Nikitina E., 2018 [108]

Примечание. ПНП — полинейропатия; АН — автономная невропатия; Г — поражение глаз; П — поражение почек; С — поражение сердца; СКК — синдром карпального канала; ГМ — поражение центральной нервной системы; МГ — микрогематурия; ХБП — хроническая болезнь почек; ДА — депозиты амилоида в паренхиме почки

Note. PNP — polyneuropathy; AN — autonomous neuropathy; E — eye damage; K — kidney damage; C — heart damage; CTS — carpal tunnel syndrome; B — central nervous system damage; M — microhematuria; CKD — chronic kidney disease; ADKP — amyloid deposits in the kidney parenchyma.

Поражение желудочно-кишечного тракта при АТТР-амилоидозе

При наследственном АТТР-амилоидозе нарушения со стороны ЖКТ встречаются практически у всех пациентов с подтвержденным диагнозом. В перечень симптомов со стороны ЖКТ входят ощущение быстрого насыщения при еде, тошнота, рвота, запор, диарея, сменяющаяся запором, диарея и недержание кала, быстрая и непреднамеренная потеря массы тела (9—

18 кг). Раннее насыщение, тошнота и рвота рассматриваются как симптомы верхних отделов ЖКТ, тогда как запор, чередование диареи/запора, понос и недержание кала относят к вовлечению более низких отделов кишечника. В некоторых случаях симптомы со стороны ЖКТ (запор, тошнота и рвота, периодическая диарея) могут развиваться до признаков полинейропатии. У 59 % всех пациентов в исследовании ТНАОС [121] обнаружен хотя бы 1 симптом со стороны ЖКТ.

Непреднамеренная потеря массы тела встречалась в 28,3 % случаев, раннее насыщение — в 25,1 %, чередование диареи/запора — у 22,9 % пациентов. Реже всего пациенты сообщали о недержании кала (5,6 %). Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки ЖКТ возникает редко, и подобную диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно вовлечение ЖКТ при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов ЖКТ еще не является критерием поражения ЖКТ, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника [122–124].

Из 1114 пациентов с наличием мутации в гене *TTR* на момент включения в исследование TNAOS [121] о наличии хотя бы 1 симптома со стороны ЖКТ сообщили 63 % пациентов. Мужчины и женщины одинаково часто предъявляют жалобы со стороны ЖКТ, однако непреднамеренная потеря массы тела встречается достоверно чаще у мужчин, чем у женщин (34,9 и 27,3 % соответственно). Частота представленности симптомов у всех пациентов оказалась следующей: непреднамеренное снижение массы тела — 31,5 % случаев, запоры, диарея/запоры и раннее насыщение — 20–26 %, рвота и тошнота — 13–17 % случаев, реже всего были жалобы на недержание кала — 6,2 %. Поражение периферических нервов и ЖКТ чаще всего отмечено при мутации Val30Met: из 707 случаев полинейропатия была выявлена у 89,5 % больных при наличии симптомов со стороны ЖКТ у 69,3 %. При наличии других мутаций изменения со стороны ЖКТ выявлены у 53 % больных. У пациентов с началом болезни в возрасте <50 лет изменения со стороны ЖКТ отмечены в 70,3 % случаев, а с дебютом болезни в возрасте >50 лет — в 49,6 % случаев. Разделение пациентов на группы по длительности болезни показало, что распространенность симптомов со стороны ЖКТ выше у болеющих >10 лет (75,1 %), в то время как у болеющих <5 и 5–10 лет симптомы отмечены в 57,2 и 69,2 % соответственно. Распространенность ЖКТ-симптомов и мутаций, преимущественно связанных с сердечными осложнениями АТТРv-амилоидоза, не отличаются от данных, полученных для общей популяции. Симптомы со стороны ЖКТ чаще встречаются у пациентов с ранним началом и увеличиваются с длительностью заболевания.

Самыми частыми диагнозами, с которыми обращаются пациенты с АТТРv-амилоидозом, являются синдром воспаленного кишечника, синдром раздраженного кишечника, идиопатическая диарея, идиопатическая мальабсорбция желчных кислот и псевдообструкция [125, 126], на более поздних стадиях болезни диарея становится устойчивым признаком [127, 128].

Таким образом, при обнаружении у пациента любого из перечисленных выше симптомов поражения ЖКТ, особенно непреднамеренной потери массы тела,

диареи/запоров при отсутствии боли в животе, необходимо в первую очередь заподозрить и исключить АТТР-амилоидоз. Отсутствие периферической нейропатии не должно исключать клинических подозрений. Нет специфических критериев для энтеропатии, обусловленной АТТР-амилоидозом, при стандартных обследованиях ЖКТ (рентген брюшной полости, компьютерная томография, колоноскопия/эзофагогастродуоденоскопия). Биоптат из ЖКТ должен содержать мышечный слой слизистой оболочки и подслизистую оболочку для последующего морфологического обнаружения амилоида (например, при окраске конго красным) [129].

Анализ первоначальных диагнозов, устанавливаемых пациентам с АТТР-полинейропатией, и причин ошибок в диагностике

Анализ источников литературы за последние годы показал, что в 20–40 % случаев правильный диагноз АТТР-полинейропатии не является первоначальным [52–54, 130]. Составлен перечень самых частых диагнозов, предшествующих окончательному диагнозу АТТР-амилоидоза (табл. 4).

В 2018–2020 гг. в ФГБНУ «Научный центр неврологии» при проведении скрининга на АТТР-амилоидоз 140 пациентам с хронической полинейропатией неуточненного генеза мутация в гене *TTR* была выявлена в 6 (4 %) случаях: у 5 мужчин и 1 женщины, средний возраст — 59 лет (минимум — 41 год; максимум — 72 года). Среднее время от начала болезни до установления диагноза составило 3 года, и пациенты наблюдались со следующими диагнозами: полинейропатия неясного генеза, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, дискогенная радикулопатия, болезнь мотонейрона и болезнь Паркинсона.

Рассмотрение причин ошибочных диагнозов и, соответственно, задержки установления правильного диагноза показало, что чаще всего при отсутствии семейного анамнеза нет настороженности относительно возможности развития АТТРv-амилоидоза, особенно с учетом рассмотренного многообразия и неспецифичности признаков и симптомов в дебюте болезни. Среди причин диагностических ошибок также следует отметить переоценку результатов электродиагностики периферических нервов при наличии неврологических жалоб, которые склонили исследователя в пользу воспалительной нейропатии (см. табл. 4).

При этом заблуждение усугублялось недостаточно внимательным анализом биоптата выбранной ткани, что в ряде случаев было показано при пересмотре образцов и выявлении амилоидных отложений [136]. Как показал тщательный анализ, не всегда при подозрении на амилоидоз биоптат изучают в преломленном свете. В последнее время все чаще для выявления отложения амилоида проводят относительно комфортную

Таблица 4. Основные диагнозы, предшествующие окончательному диагнозу ATTR-амилоидоза, по данным литературы

Table 4. The main diagnoses preceding the final diagnosis of ATTR-amyloidosis according to the literature

Диагноз Diagnosis	Источник Source
Кардиологический диагноз Cardiological diagnosis	
Гипертрофическая кардиомиопатия Гипертоническая болезнь сердца Недифференцированная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса Гипертрофия левого желудочка без дилатации Неосложненный дегенеративный стеноз аорты Hypertrophic cardiomyopathy Hypertensive heart disease Undifferentiated heart failure with preserved ejection fraction Left ventricle hypertrophy without dilation Uncomplicated degenerative aortic stenosis	Maurer M.S. et al. [33]; Damy T. et al. [131]; Parato V.M. et al. [132]; Rapezzi C. et al. [133]; Gustavs-son S. et al. [134]
Гастроэнтерологический диагноз Gastroenterological diagnosis	
Синдром воспаленного кишечника Синдром раздраженного кишечника Идиопатическая диарея Идиопатическая мальабсорбция желчных кислот Псевдообструкция Inflamed bowel syndrome Irritable bowel syndrome Idiopathic diarrhea Idiopathic malabsorption of bile acids Pseudo-obstruction	Wixner J. et al. [121]; Freudenthaler S. et al. [122]; Yoshi-matsu S. et al. [123]; Wixner J. et al. [124]

и малоинвазивную биопсию жира брюшной стенки живота. Для того чтобы избежать ложноотрицательного результата, необходимо брать образцы более глубоких подкожно-жировых слоев, в которых амилоид откладывается чаще. Основные ткани для выявления отложений амилоида, чувствительность и специфичность используемых методов анализа представлены в табл. 5. Следует отметить, что не все методы анализа распространены даже в развитых странах.

Для облегчения диагностики ATTR-амилоидоза у пациентов из эндемичных и неэндемичных регионов в 2020 г. был предложен согласительный алгоритм диагностики по принципу «основное нарушение» + «1 и более дополнительных признаков» (рис. 2) [23]. Следует отметить, что до настоящего времени в РФ эндемичность ATTR-амилоидоза не обнаружена, так что данный алгоритм предложен для использования в России для каждого вновь выявленного случая хронической прогрессирующей полинейропатии неясного генеза, пока не разработаны иные рекомендации.

При наличии у пациента клинических проявлений ATTR-полинейропатии (хроническая полинейропатия с признаками вегетативной дисфункции, невропатией

Неврологический диагноз Neurological diagnosis	
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (13–15 %, до 61 %) Хроническая аксональная идиопатическая полинейропатия (24–33 %) Синдром карпального канала (11 %) Полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией (6 %) Идиопатическая аксональная полинейропатия Токсическая полинейропатия (8 %) Полинейропатия, ассоциированная с васкулитом (2 %) Стеноз поясничного позвоночного канала (7,3 %, до 22 %) Диабетическая полинейропатия Боковой амиотрофический склероз (<1 %, 2 %) Фибромиалгия (2 %) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (13–15 %, up to 61 %) Chronic axonal idiopathic polyneuropathy (24–33 %) Carpal tunnel syndrome (11 %) Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy (6 %) Idiopathic axonal polyneuropathy Toxic polyneuropathy (8 %) Polyneuropathy associated with vasculitis (2 %) Lumbar spinal canal stenosis (7.3 %, up to 22 %) Diabetic polyneuropathy Amyotrophic lateral sclerosis (<1 %, 2 %) Fibromyalgia (2 %)	Cortese A. et al. [52]; Lozeron P. et al. [53]; Koike H. et al. [135]; Наумова Е.С. и др. [136]; Naumova E.S. et al. [136]; Adams D. et al. [49]; Theaudin M. et al. [54]; Koike H. et al. [135]; Westermarck P. et al. [137]; Theaudin M. et al. [54];

Примечание. В скобках — частота диагноза в %, если это было показано.

Note. In brackets — the frequency of diagnosis in %, if indicated.

тонких волокон после исключения сахарного диабета, дефицитарных и токсических полинейропатий; возможно наличие системных проявлений или отягощенный семейный анамнез; полинейропатия + карпальный туннельный синдром (особенно двусторонний и/или без улучшения после оперативного лечения) после исключения сахарного диабета; рефрактерная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) рекомендовано провести молекулярно-генетическую диагностику заболевания.

Молекулярно-генетическая диагностика ATTR-полинейропатии

Молекулярно-генетическая причина наследственной ATTR-полинейропатии связана с мутацией гена *TTR* (18q12.1) [140–142], клонированного в 1984–1985 гг. [143, 144]. Он имеет относительно небольшой размер (длину около 7 т. п. н.) и состоит из 4 экзонов.

Экзон 1 кодирует сигнальный пептид из 20 аминокислот и 3 первых аминокислотных остатка зрелого белка. Экзон 2 кодирует аминокислотные остатки 4–47; экзон 3 — остатки 47–92; экзон 4 — остатки 93–127 (зрелого белка) [143, 144]. Исторически нумерацию

Таблица 5. Гистологические методы и масс-спектрометрия в диагностике ATTR-амилоидоза: рекомендации экспертов [23, 122, 138, 139]
Table 5. Histological methods and mass spectrometry in the diagnosis of ATTR-amyloidosis: expert recommendations [23, 122, 138, 139]

Биоптат Biopsy	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Икроножный нерв Sural nerve	79–80 % TTR	Высокая High
Слюнная железа Salivary gland	91 % Val30Met – PH	Высокая High
Абдоминальный жир Abdominal fat	14–83 %	Высокая High
Сердце Heart	До 100 %	До 100 % Up to 100 %
Почка Kidney	92–100 %	Высокая High
Кожа Skin	70 %	100 %
Прямая кишка Rectum	81–99 %	100 %
Метод исследования Research method	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Конго красный Congo red	Средняя–высокая Medium–high	Высокая High
Микроскопия в поляризованном свете Microscopy in polarized light	Высокая High	Высокая High
Иммуногистохимические исследования с анти-TTR антителами Immunohistochemical studies with anti-TTR antibodies	Высокая High	Средняя–высокая Medium–high
Электронная микроскопия с использованием иммуногистохимических методов с анти-TTR антителами Electron microscopy with immunohistochemical methods with anti-TTR antibodies	Высокая High	Высокая High
Протеомная лазерная микродиссекционная масс-спектрометрия Proteomic laser microdissection mass spectrometry	До 100 % Up to 100 %	Высокая High

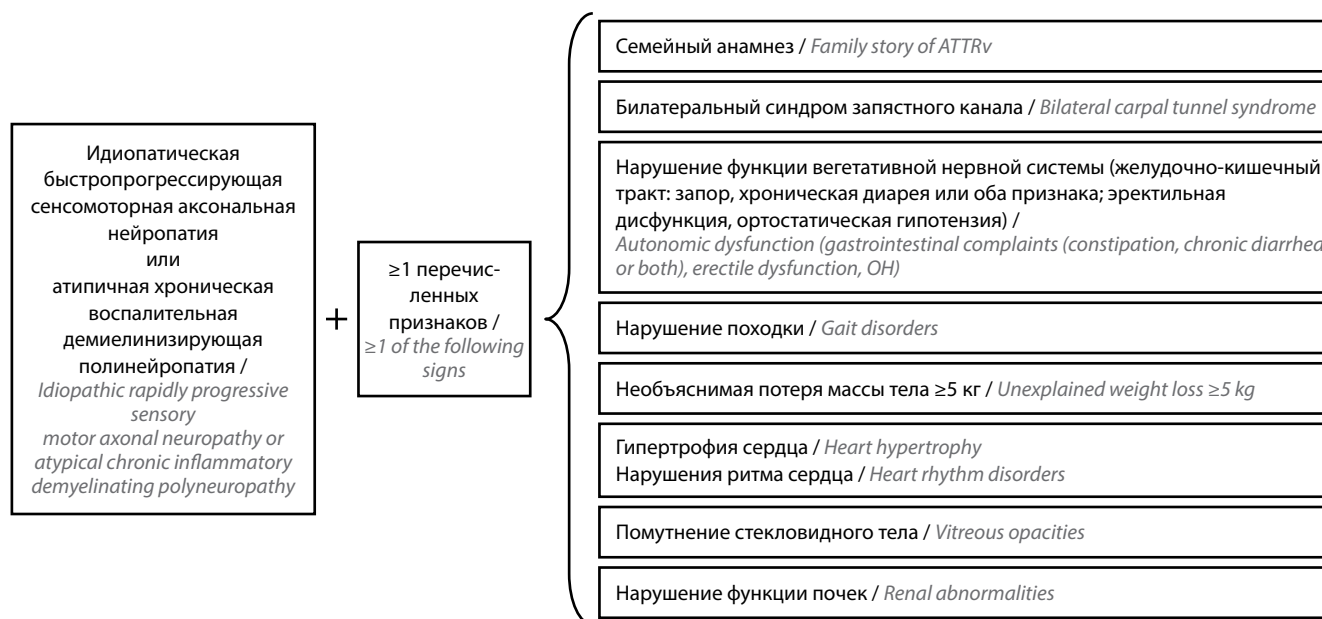


Рис. 2. Основные признаки, повышающие настороженность врача в отношении ATTR-амилоидоза [57]

Fig. 2. The main signs that increase the doctor's alertness in relation to ATTR-amyloidosis [57]

аминокислот вели без учета первых 20 аминокислот, кодирующих сигнальный пептид, начиная с 1-й аминокислоты в зрелом белке. Однако по правилам современной номенклатуры, основанной на международных рекомендациях HGVS (Human Genome Variation Society) [145], нумерацию аминокислот в белке ведут строго начиная с аминокислоты, соответствующей 1-му стартовому кодону. В литературе для наиболее известных мутаций в гене *TTR* (например, Val30Met, Val122Ile, Ile84Ser, Asp18Gly) широко используют традиционные названия (современная запись указанных мутаций будет следующая: p.Val50Met, p.Val142Ile, p.Ile104Ser, p.Asp38Gly соответственно). Специалистам необходимо учитывать историческую особенность номенклатуры мутаций в гене *TTR* во избежание путаницы.

Сегодня, по данным базы HGMD, в гене *TTR* описано 164 патогенных варианта [146], приводящих к тому или иному фенотипу транстретинового амилоидоза. Большинство из них расположены во 2-м и 3-м экзонах гена [8]. Не описан ни один патогенный вариант в 1-м экзоне гена *TTR*, т. е. вариант, который бы затрагивал сигнальный пептид, что, в принципе, логично, исходя из механизма патогенеза заболевания. Ни для одного из всех известных вариантов в экзоне 1 гена *TTR* не показана связь с развитием амилоидоза.

По типу мутации в гене *TTR* в подавляющем большинстве случаев (96 % описанных патогенных вариантов) представлены различными миссенс-вариантами в результате однонуклеотидных замен; кроме того, описана 1 инсерция 6 нуклеотидов (с.212_217dupAGTCTG, p.(Glu71_Ser72dup)), 1 трехнуклеотидная делеция (с.424_426delGTC, p.(Val142del)), приводящая к потере аминокислоты валин в положении 142, и 4 небольшие инсерционно-делеционные мутации, обуславливающие единичные аминокислотные замены (с.142_143delGTinsTC, p.(Val48Ser); с.220_221delGAinsCT, p.(Glu74Leu); с.220_221delGAinsTT, p.(Glu74Leu); с.265_266delTAinsAT, p.(Tyr89Ile)).

Таким образом, очевидна консервативность мутаций, обуславливающих наследственную ATTR-полинейропатию. Эти мутации представлены преимущественно единичными аминокислотными заменами (96 % вариантов) или единичными аминокислотными делециями/инсерциями, но не Lof-вариантами (loss of function) — крупными делециями/инсерциями, мутациями сдвига рамки, мутациями сайта сплайсинга или нонсенс-мутациями [147–150].

Стоит отметить, что Lof-варианты в гене *TTR*, однако, встречаются (по данным базы gnomAD, в которой сведена информация по секвенированию более 125 000 экзотов и 15 000 геномов [151]). Так, описаны варианты p.Lys29Ter, p.Arg41SerfsTer46, p.Val40ProfsTer50, p.His51ArgfsTer7, p.Tyr125Ter, p.Glu147Ter. Все, за исключением последнего, встретились однократно, и ни один из этих вариантов не описан в литературе у больного с ATTR-полинейропатией. Видимо, такой тип «тяже-

лых» мутаций, обуславливающих серьезные структурные нарушения белка или его отсутствие, препятствует сборке тетрамера из подобных мономеров. Возможно, будет справедлив вывод, что чем меньше эффект мутации на структуру и конформацию белка, тем больше вероятность для белковой субъединицы «выжить» в процессе внутриклеточного контроля и попасть в кровеносное русло.

Учитывая небольшой размер гена *TTR*, особенность спектра и характера распределения мутаций в нем, наиболее оптимальным молекулярно-генетическим методом анализа является прямое секвенирование по Сэнгеру (рис. 3) всех кодирующих участков и областей экзон-интронных соединений гена. Указанный метод смело можно назвать «золотым стандартом» ДНК-диагностики ATTR-амилоидоза, поскольку в отношении данного заболевания он имеет информативность >99 %. Безусловно, секвенирование по Сэнгеру — это метод выбора при подозрении на ATTR-полинейропатию.

Стоит отметить, что возможен и более экономичный с точки зрения финансовых затрат и временных ресурсов метод поиска мутаций в гене *TTR* — это анализ кривой плавления с высоким разрешением (high-resolution melting, HRM). В недавно опубликованной работе С. Lahuerta и соавт. (2020) [14] была проведена

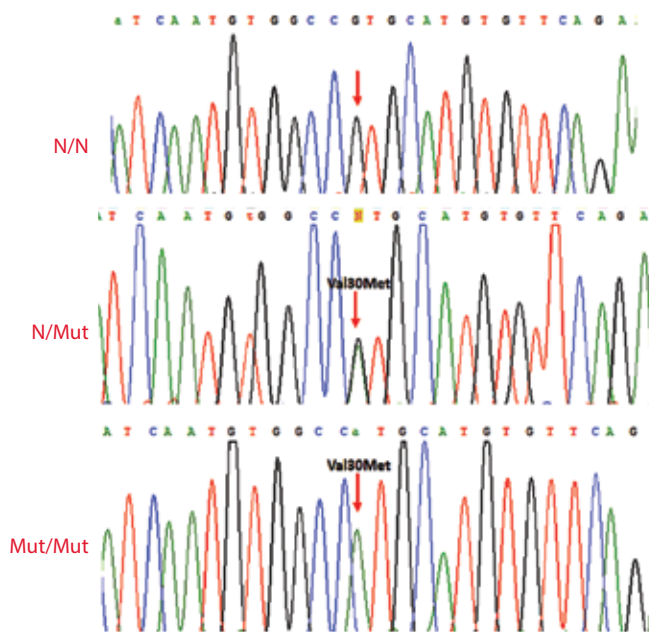


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы экзона 2 гена *TTR*, сверху вниз: нормальная последовательность, мутация Val30Met в гетерозиготном состоянии, мутация Val30Met в гомозиготном состоянии (лаборатория ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»)

Fig. 3. Fragment of the chromatogram of exon 2 of the *TTR* gene, from top to bottom: normal sequence, Val30Met mutation in the heterozygous state, Val30Met mutation in the homozygous state (laboratory of DNA diagnostics, Research Centre for Medical Genetics)

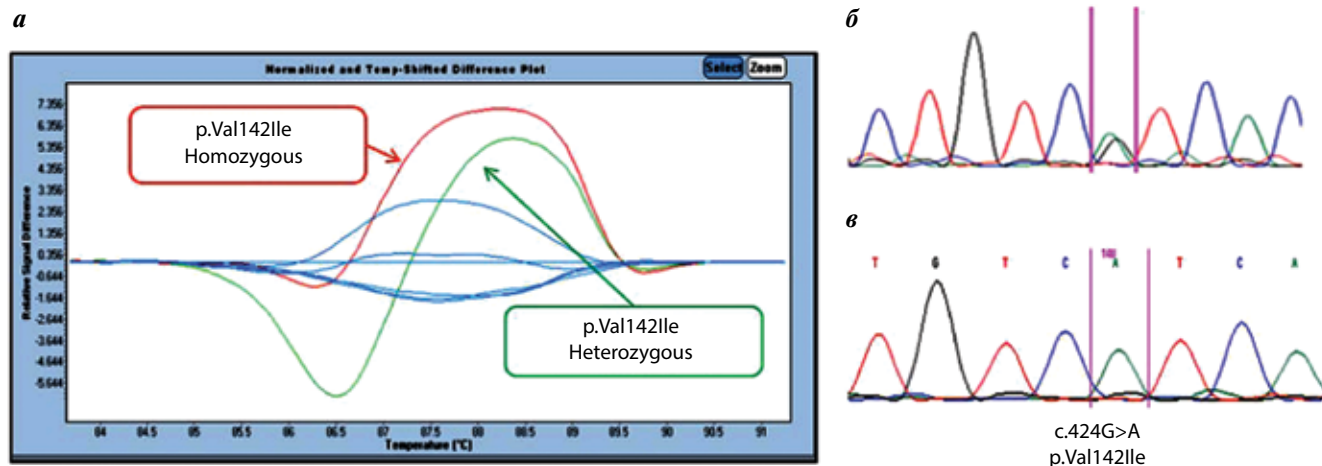


Рис. 4. Сравнение возможности применения анализа кривой плавления с высоким разрешением при наличии гомозиготной и гетерозиготной мутации: а — кривая плавления экзона 4, который содержит мутацию p.Val142Ile в 1 (зеленый) или 2 (красный) аллелях; б — секвенирование по Сэнгеру мутации p.Val142Ile в гетерозиготном образце; в — секвенирование по Сэнгеру мутации p.Val142Ile в гомозиготном образце [14]

Fig. 4. Comparison of the possibility of using high-resolution melting analysis in the presence of homozygous and heterozygous mutation: a — high-resolution melting of exon 4, which contains the p.Val142Ile mutation in one (green) or two (red) alleles; б — Sanger sequencing of the p.Val142Ile mutation in a heterozygous sample; в — Sanger sequencing of the p.Val142Ile mutation in a homozygous sample [14]

оценка потенциальной возможности применения данного метода для анализа гена *TTR*. Выборка из 134 пациентов с подозрением на АТТР-амилоидоз была проанализирована 2 методами: HRM и секвенированием по Сэнгеру. Результаты показали 100 % корреляцию между 2 способами анализа. Также показано, что HRM способен четко обнаруживать мутации *TTR*, включая гетерозиготные и гомозиготные варианты. Кроме того, авторы подчеркивают, что HRM обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Однако следует помнить, что все варианты, выявленные при анализе HRM, необходимо верифицировать секвенированием по Сэнгеру, поскольку HRM видит лишь наличие некоего варианта в образце, но не дифференцирует его (рис. 4). Таким образом, метод HRM имеет перспективы использования с диагностической целью и прежде всего для эпидемиологических исследований.

Генетическая диагностика является ключевым этапом при подтверждении диагноза в случае наследственных заболеваний, например АТТРv-амилоидной полинейропатии. При АТТР-полинейропатии это еще и дифференциация между наследственной и спорадической формами, что принципиально важно при дальнейшем медико-генетическом консультировании семьи, поскольку риски для родственников проба в каждом случае будут различны. Стоит отметить, что в случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит в миокарде, диагноз подтверждается до проведения генетического тестирования с помощью неинвазивных методов (сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция в сочетании с анализами для исключения плазмоклеточной дискразии) либо инвазивно с помощью эндокардиальной биопсии с последующим гистологическим

анализом. В данном случае генетическое тестирование позволяет дифференцировать между вариантным и диким типом, однако не влияет на инициацию специфической терапии для пациентов с АТТР-кардиомиопатией [65, 152].

Большинство известных мутаций в гене *TTR* выявлены в единичных случаях/семьях, лишь несколько из них имеют широкое распространение во всем мире [153]. Так, доминирующей повсеместно мутацией является Val30Met (p.Val50Met, c.148G>A), описанная в 1980 г. и сегодня являющаяся самой изученной [154]: на ее долю приходится практически 100 % случаев болезни в эндемичных регионах и до половины и больше случаев во многих европейских странах (табл. 6). Показана выраженная фенотипическая гетерогенность для данной мутации в различных этнических группах [137–139].

В России, по данным лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», основанным на результатах молекулярно-генетического анализа 35 неродственных пробандов с АТТР-полинейропатией из разных регионов РФ, установлено, что в 54,3 % случаев причиной болезни явилась мутация Val30Met (аналогично большинству европейских стран); в 4 случаях обнаружен вариант Ile107Val (11,4 %); дважды встретились варианты Phe33Leu (5,7 %), ранее описанные у нескольких больных с польскими корнями [155], и Ala81Val (5,7 %). Однократно выявлены варианты Ser23Asn, Ala25Thr, Val32Ala, Thr40Asn, Gly47Ala, Glu54Gln, Tyr69Phe, Glu92Lys, обусловившие по 2,8 % случаев каждый.

Отсутствие мутации в гене *TTR* полностью исключает диагноз АТТРv-полинейропатии. Следует оговорить, что выявление мутации не всегда подтверждает

Таблица 6. Частота мутаций TTR среди больных в разных странах
Table 6. Frequency of TTR mutations among patients in different countries

Страна [источник] Country [source]	Мутация Mutation	Частота среди больных, % Frequency among patients, %
Португалия [153] Portugal [153]	Val30Met Val28Met Arg50 и Pro52	99 0,8 0,2
Швеция [153] Sweden [153]	Val30Met His88Arg Ala45Ser	95 2 0,5
Испания [153] Spain [153]	Val30Met Val22Leu E89K	72–100 15 9
Кипр [153] Cyprus [153]	Val30Met	100
Бразилия [156] Brazil [156]	Val30Met	90–96
Япония [157] Japan [157]	Val30Met (неэндемич. регионы) Val30Met (non-endemic regions)	51
	Val30Met (эндемич. регионы) Val30Met (endemic regions)	10,6
	Другие мутации Other mutations	38,5
Франция [153] France [153]	Val30Met Ser77Tyr Ser77Phe	63 12 6

Германия [153] Germany [153]	Val30Met Val20Ile	40–60 8–22
Нидерланды [153] Netherlands [153]	Val30Met Val71Ala Tyr114Cys	30 25 20
Италия [153] Italy [153]	Val30Met Glu89Gln Phe64Leu	35 25 15
Турция [153] Turkey [153]	Glu89Gln Gly47Glu Val30Met/Gly53Glu	31 25 19/19
Болгария [153] Bulgaria [153]	Glu89Gln Val30Met Ser77Phe	81 10 7
Великобритания [158] United Kingdom [158]	Thr60Ala Val30Met V122I/E89K	47 14 6/6
США [159] (преимущественно белое население) USA [159] (predominantly white population)	Thr60Ala Val30Met Val122Ile Ser77Tyr	24 15 10 5
Россия (по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова») Russia (according to the Research Centre for Medical Genetics)	Val30Met Ile107Val Phe33Leu Ala81Val	54,3 11,4 5,7 5,7

Примечание. Мутации приведены согласно традиционной номенклатуре.

Note. Mutations are given according to the traditional nomenclature.

диагноз, так как существуют варианты неопределенного клинического значения, например Arg5His, а также феномен неполной пенетрантности у носителей. В таких случаях дополнительно проводится биопсия тканей (кожи, абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, губной слюнной железы, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нервов, сердца, почек).

Биопсия тканей для диагностики АТТР-полинейропатии

Сегодня данный метод диагностики используется редко по следующим причинам: 1) инвазивность; 2) трудоемкость; 3) оператор-зависимость. В некоторых странах, включая США, Италию, Францию, Португалию, Германию, биопсия нерва и других тканей входит в спектр диагностики системного амилоидоза благодаря доступности морфологической службы экспертного уровня в этих странах, что делает данный метод дешевым, быстрым и информативным. Например, чувствительность биопсии нерва при выполнении исследования в экспертной лаборатории достигает 80 % [138]. Депозиты амилоида, при их наличии в биоматериале, окрашиваются конго красным в кирпичный цвет

(рис. 5, а) и в поляризованном свете демонстрируют ярко-зеленое или желтое свечение (рис. 5, в). Однако рутинной гистологии для подтверждения амилоидогенеза недостаточно, и требуется типирование амилоида с помощью иммуногистохимии или масс-спектрометрии для определения белка-предшественника [160].

Учитывая широкую доступность скрининга на мутации в гене *TTR* в России, необходимость в проведении биопсии тканей еще больше снижается.

Однако для подтверждения патогенности мутаций и системности поражения рационально использовать доступные ткани для выявления амилоидных отложений морфологически. При этом малоинвазивная биопсия (слюнных желез губ, кожи и жировой клетчатки передней брюшной стенки (см. рис. 5)) предпочтительнее инвазивной биопсии нервной ткани [23].

В том случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит в миокарде, диагноз АТТР-амилоидной кардиомиопатии может быть установлен неинвазивно с помощью ядерной сцинтиграфии и лабораторных анализов для исключения AL-амилоидоза. Ядерная сцинтиграфия с пирофосфатом технеция (^{99m}Tc-РУР) демонстрирует характерную картину по-

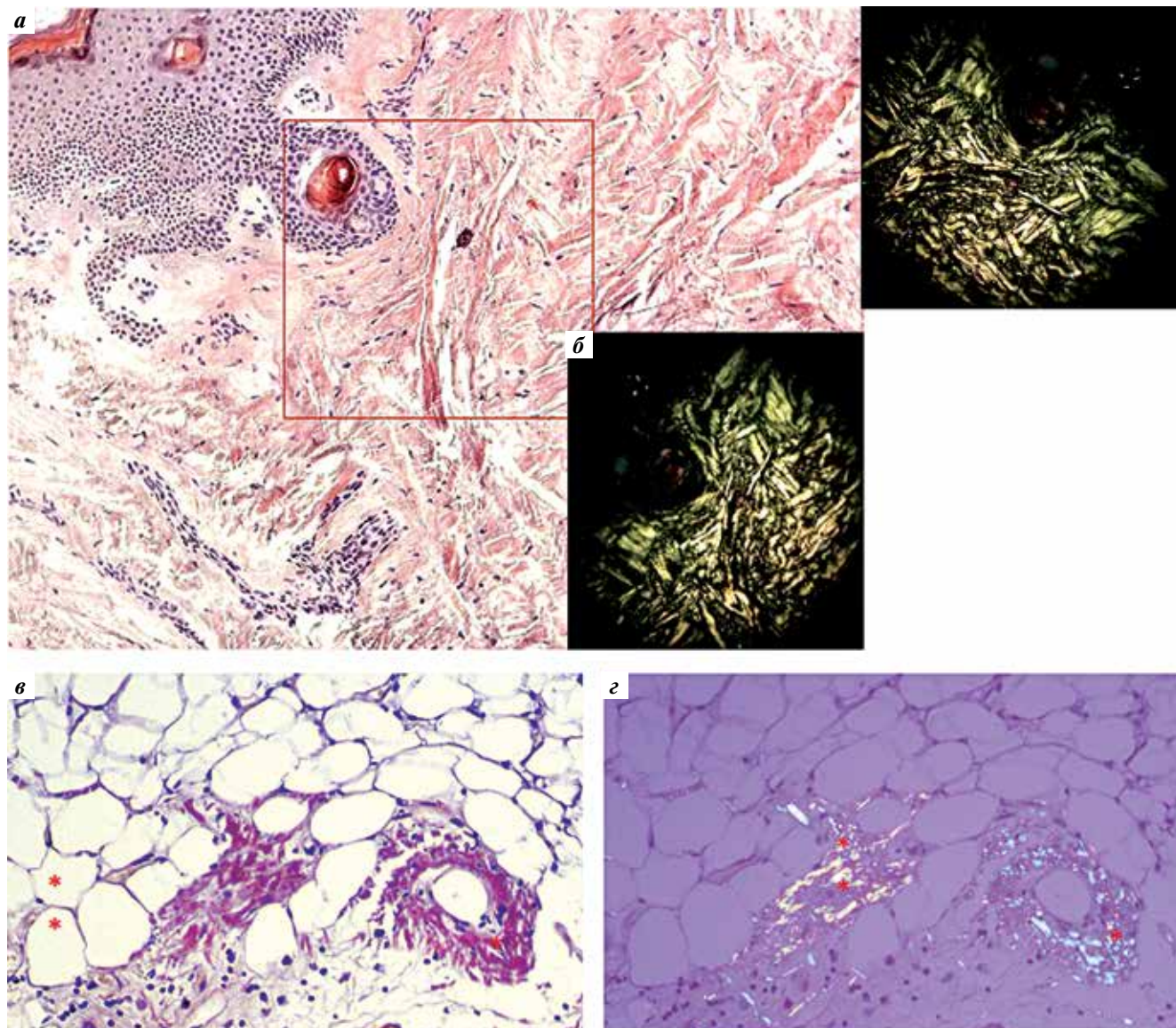


Рис. 5. Примеры отложения амилоида в биоптатах разных тканей: а — отложение конго-положительного амилоида вдоль базальных мембран и вокруг ретикулярных волокон сосочкового слоя дермы; б — двойное лучепреломление конго-положительного материала вдоль базальных мембран и вокруг ретикулярных волокон сосочкового слоя дермы в поляризованном свете, окраска конго красным, $\times 100$; в, г — отложение амилоида в стенке кровеносных сосудов (*) и жировой клетчатке передней стенки живота (**) пациентов с доказанным АТТР-амилоидозом, $\times 200$

Fig. 5. Examples of amyloid deposition in biopsies of different tissues of patients with proven ATTR amyloidosis: а — deposition of Congo-positive amyloid along the basement membranes and around the reticular fibers of the papillary dermis; б — birefringence of Congo-positive material in polarized light, Congo-red staining, $\times 100$; в, г — deposition of amyloid in the wall of blood vessels (*) and adipose tissue of the anterior abdominal wall (**), $\times 200$

глощения в миокарде при наличии амилоида. Чтобы подтвердить диффузное поглощение радиофармпрепарата миокардом, следует оценить планарное изображение совместно с изображением, полученным при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [152]. Исследования по сравнению сцинтиграфии с пиррофосфатом технеция (^{99m}Tc -РУР) и эндомиокардиальной биопсии показали, что радиоактивные остеотропные радиофармпрепараты обладают авидностью к АТТР-амилоидным отложениям, в то время как авидность к АЛ-амилоидным отложениям минимальна или отсутствует. Ядерная сцинтиграфия

может выявлять АТТР-амилоидные отложения на ранних стадиях заболевания. Механизм различного поглощения при АТТР- и АЛ-амилоидозе сердца неизвестен, но было высказано предположение, что избирательное поглощение при АТТР может быть результатом более высокого содержания кальция. Ряд исследований показал, что ядерная сцинтиграфия обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Так, метаанализ 6 исследований по применению ядерной сцинтиграфии с использованием меченных технецием остеотропных радиофармпрепаратов с участием 529 пациентов с АТТР-кардиомиопатией подтвердил

чувствительность 92,2 % и специфичность 95,4 % [161]. Если клиническое подозрение на амилоидоз сердца остается высоковероятным, несмотря на отрицательный или неоднозначный результат скинтиграфического исследования, следует рассмотреть возможность проведения эндомикардиальной биопсии с дополнительными исследованиями для определения типа амилоида [152].

Лечение пациентов с ATTR-полинейропатией

Ранняя диагностика критически важна для пациентов с ATTR-полинейропатией, потому что ранее назначение лечения позволяет получить значимый клинический эффект. При манифестации заболевания и появлении симптомов пациент должен получать симптоматическую и патогенетическую терапию, целью которой является замедление прогрессирования заболевания и сохранение качества жизни. До недавнего времени пересадка печени была единственным доступным методом патогенетической терапии. В России на момент написания данной статьи (2021 г.) зарегистрирован единственный препарат с доказанной эффективностью для патогенетической терапии ATTR-полинейропатии — Виндакель (тафамидис) [162]. Своевременное назначение тафамидиса достоверно замедляет прогрессирование болезни, улучшает прогноз и качество жизни пациентов. Тафамидис был зарегистрирован в 2011 г. в Европе, а позднее и в Японии, Мексике и Аргентине. В России препарат официально применяется с 2017 г. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат Виндакель (тафамидис) не имеет ограничений по назначению пациентам с ATTR-полинейропатией в зависимости от стадии болезни [162]. Дестабилизация тетрамерной структуры белка TTR, лежащая в основе заболевания, придает белку проамилоидогенный потенциал, приводя к нарушению его свертываемости и в дальнейшем к патологическому отложению в различных тканях. Тафамидис селективно связывается с белком TTR, кинетически стабилизируя молекулу как дикого, так и мутантного белка TTR, и предотвращая его диссоциацию на мономеры и дальнейшее образование фибрилл и амилоидных отложений [163].

Результаты первого многоцентрового международного рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого клинического исследования (Fx-005) были опубликованы в 2012 г. В исследовании приняли участие 128 пациентов с симптомной ATTR-полинейропатией I стадии, имеющих мутацию Val30Met в гене *TTR*. Эффективность лечения тафамидисом в дозе 20 мг ежедневно оценивалась в течение 18 мес в отношении замедления прогрессирования заболевания наряду с его безопасностью. Еще одной целью исследования была оценка эффективности фармакодинамической стабилизации мутантного белка TTR. Пациенты ($n = 128$) были рандомизированы в группы

тафамидиса ($n = 65$) и плацебо ($n = 63$). Следует отметить, что в дальнейшем 13 человек из каждой группы прекратили участие в исследовании по причине проведения им трансплантации печени, так как на момент начала исследования данный вид лечения их заболевания был уже ранее запланирован. Тафамидис продемонстрировал эффективность в отношении замедления прогрессирования полинейропатии. По сравнению с плацебо в группе тафамидиса были лучшие показатели по шкалам NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs — шкала симптомов невропатии для нижних конечностей) и Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality Of Life Questionnaire — Diabetic Neuropathy — Норфолкский опросник качества жизни пациентов с диабетической невропатией). У пациентов, принимавших тафамидис, значительно улучшился нутритивный статус (увеличение модифицированного индекса массы тела (мИМТ) [LS Mean $\pm$ SE] $+39,3 \pm 11,5$) по сравнению с ухудшающимся мИМТ у пациентов, получавших плацебо ($-33,8 \pm 11,8$; $p < 0,0001$), к 18-му месяцу терапии. Стабилизация мутантного белка TTR наблюдалась у 90 % пациентов. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах: 4 пациента, получавших препарат, и 3 пациента из группы контроля прекратили участие по причине нежелательных явлений. Наиболее серьезным нежелательным явлением была урогенитальная инфекция, зафиксированная у 2 пациентов, получавших лечение. Среди пациентов, которые выбыли из исследования по причине трансплантации печени, зафиксировано 5 летальных исходов. Данное рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование у пациентов с ATTR-полинейропатией позволило оценить способность тафамидиса стабилизировать тетрамер транстиретина и оценить его влияние на клиническую прогрессию в течение 18 мес [164].

В открытом многоцентровом международном исследовании Fx-006 оценивалась длительная эффективность тафамидиса в отношении замедления прогрессирования заболевания, а также его переносимость и безопасность у 86 пациентов, завершивших 18-месячное лечение в предыдущем исследовании. Пациенты, распределенные в группу плацебо в базовом исследовании Fx-005, были переведены на тафамидис 20 мг, тогда как пациенты, принимавшие тафамидис 20 мг изначально, продолжали прием препарата. Было отмечено, что у пациентов, уже получавших ранее терапию, эффект в отношении замедления прогрессирования заболевания сохранился и после дополнительных 12 мес лечения. Замедление прогрессирования заболевания наблюдалось и у пациентов, ранее не получавших препарат, однако в несколько меньшей степени. Из этого следует вывод, что эффект тафамидиса в отношении замедления прогрессирования заболевания сохраняется как минимум в течение 30 мес от старта терапии, и начинать терапию следует как можно раньше [165].

Наряду с первым клиническим исследованием препарата (Fx-005) проводилось исследование Fx1A-201, в котором изучалась эффективность тафамидиса у больных АТТН-полинейропатией, имеющих любую мутацию в гене *TTR*, за исключением Val30Met. Была отмечена эффективность лечения препаратом в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 12 мес в отношении замедления прогрессирования заболевания у таких пациентов, а также стабилизация мутантного белка *TTR* к 6-му месяцу у 18 из 19 участников [166].

Анализ *post hoc*, сравнивающий результаты исследований Fx-005 и Fx1A-201 с поправкой на исходную тяжесть заболевания, продемонстрировал сопоставимую степень прогрессирования неврологических симптомов у пациентов с мутацией Val30Met и без мутации Val30Met. Степень изменения NIS-LL была сопоставима в 2 этих группах, получавших тафамидис, и значительно менее выражена, чем в группе пациентов с мутацией Val30Met, получавших плацебо. Данные также демонстрируют корреляцию между исходной степенью тяжести и степенью прогрессирования заболевания: чем выше исходный уровень NIS-LL, тем быстрее темп ухудшения. Более того, данный анализ иллюстрирует благоприятный терапевтический эффект тафамидиса вне зависимости от исходной степени тяжести заболевания как у пациентов с мутацией Val30Met, так и у пациентов без мутации Val30Met в равной степени [167]. Таким образом, приведенные данные подтверждают эффективность терапии тафамидисом вне зависимости от типа мутации.

В анализ, представляющий собой самую длительную проспективную оценку эффективности и безопасности терапии тафамидисом, были включены пациенты 18–75 лет с ранней стадией морфологически и генетически (Val30Met) верифицированной АТТН-полинейропатии, получившие как минимум 1 дозу тафамидиса в исследовании Fx-005 и продолжившие участие в исследовании Fx-006, с базовыми характеристиками NIS-LL < 10 перед получением 1-й дозы тафамидиса, и данные мониторинга которых были доступны. Результаты показали существенную отсрочку в развитии симптомов полинейропатии и сохранении нутритивного статуса в течение 5,5 года при раннем назначении терапии тафамидисом. Тафамидис, как правило, хорошо переносился. Тип и частота возникающих при лечении нежелательных явлений в этом анализе совпадают с предыдущими, новых побочных эффектов не выявлено. Назначение тафамидиса на ранней стадии АТТН-полинейропатии привело к минимальному прогрессированию заболевания в течение 5,5 года и сопровождалось благоприятным долгосрочным профилем безопасности. Показатель МИМТ значительно не ухудшился при длительном лечении тафамидисом [168].

Проспективное мультицентровое когортное наблюдательное исследование позволило оценить естественное течение болезни и выживаемость при I стадии

Val30Met АТТН-полинейропатии у пациентов, не получающих патогенетического лечения ($n = 1771$), пациентов, которым была выполнена пересадка печени ($n = 957$), и пациентов, получающих патогенетическое лечение (тафамидис) ($n = 432$). Среди группы пациентов с ранней манифестацией заболевания (моложе 50 лет) тафамидис уменьшал риск летального исхода на 91 % (отношение рисков (ОР) 0,09; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,25; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не получающими лечение, и на 63 % (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,14–1,00; $p = 0,05$) по сравнению с пациентами, которым была выполнена пересадка печени. В группе с поздней манифестацией заболевания (старше 50 лет) тафамидис снижал риск летального исхода на 82 % (ОР 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,49; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, не получающими лечение. В когорте пациентов с поздней манифестацией заболевания вероятность 10-летней выживаемости после проявления АТТН-полинейропатии составила 49 % (95 % ДИ 39–58) в группе пациентов, не получающих патогенетическую терапию, и 92 % (95 % ДИ 71–98) в группе пациентов, получавших тафамидис [169]. Значительный эффект в отношении замедления прогрессирования неврологического дефицита, предотвращения потери массы тела у пациентов с АТТН-полинейропатией, получавших тафамидис на ранней стадии заболевания, определяет несомненную важность своевременной диагностики АТТН-полинейропатии.

Таким образом, при установлении диагноза АТТН-полинейропатии при наличии симптомов любой степени выраженности и тяжести вне зависимости от типа мутации в гене *TTR* рекомендуется назначение патогенетической терапии по жизненным показаниям препаратом тафамидис перорально в дозе 20 мг/сут пожизненно.

Пациентам также рекомендуется назначение симптоматической терапии, которая направлена на устранение таких проявлений АТТН-полинейропатии, как боль, диарея, ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания и др., а также на профилактику осложнений болезни (почечная недостаточность, кахексия, присоединение инфекции) [170]. Каждые 6 мес в зависимости от клинических проявлений используются дополнительные методы мониторинга для оценки прогрессирования заболевания. Объем исследований определяется лечащим врачом и привлеченными специалистами (неврологом, кардиологом, гастроэнтерологом, нефрологом, окулистом, реабилитологом). При необходимости назначаются стимуляционное электронейромиографическое исследование, инструментальная оценка вегетативных функций, эхокардиография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, исследование уровней мочевины, тропонина, креатинина, альбумина, натрийуретического пептида В-типа крови, общий анализ мочи.

Референсные центры по АТТН-полинейропатии:

- Научный центр неврологии (Москва)
- Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова (Москва)
- Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)
- Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)
- Санкт-Петербургская больница РАН (Санкт-Петербург)
- Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург)
- Республиканская больница им. В.А. Баранова (Петрозаводск)
- Архангельская областная клиническая больница (Архангельск)
- Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич (Архангельск)
- Клинический кардиологический диспансер (отделение неврологии и генетики) (Сыктывкар)
- Медицинский центр «Вита» (Вологда)
- Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина (Мурманск)
- Медицинский центр «Здоровье» (Великий Новгород)
- Псковская областная клиническая больница (Псков)
- Клинико-диагностический центр БФУ им. И. Канта (Калининград)
- Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)
- Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону)
- Областной консультативно-диагностический центр (Ростов-на-Дону)
- Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар)
- Клиника Екатерининская (Краснодар)
- Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород)
- Пензенский институт усовершенствования врачей (Пенза)
- Республиканский клинический неврологический центр (Казань)
- Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, отделение неврологии (Казань)
- Городская клиническая больница № 7, отделение неврологии (Казань)
- Межрегиональный клинико-диагностический центр, отделение неврологии (Казань)
- Республиканский медико-генетический центр (Уфа)
- Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (медико-генетическая консультация)
- Лечебно-диагностический центр «Первая неврология» (Самара)
- Неврологический центр «Сибнейромед» (Новосибирск)
- Неврологический центр больницы № 34 на Костычева (Новосибирск)
- Научно-практический медицинский центр «Инновации и здоровье» (Новосибирск)
- Сибирский медицинский центр (Барнаул)
- Красноярский краевой медико-генетический центр (Красноярск)
- Приморская краевая клиническая больница № 1, отделение неврологии (Владивосток)

Референсные центры по АТТН-кардиомиопатии:

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (Москва)
- Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва)
- Первая Градская больница им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)
- Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. Эффективная фармакотерапия 2020;(16):68–76. [Bakulina N.V., Nekrasov A.S., Gudkova A.Ya. et al. Systemic amyloidosis: clinical manifestations and diagnosis. *Effektivnaya pharmacology = Effective Pharmacology* 2020;16(24):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76.
2. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orph J Rare Dis* 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
3. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия 2020;(29):13–24. [Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13–24. (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
4. Bodin K., Ellmerich S., Kahan M.C. et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93–7. DOI: 10.1038/nature09494.
5. Rambaran R.N., Serpell L.C. Amyloid fibrils: abnormal protein assembly. *Prion* 2008;2:112–7. DOI: 10.4161/pri.2.3.7488.
6. Mold M., Shrive A.K., Exley C. Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under-saturated solution of amyloid- β 42. *JAD* 2012;29:875–81. DOI: 10.3233/jad-2012-120076.
7. Bergkvist L., Richards D.R., Bernardo-Gancedo A. et al. Serum amyloid P component promotes formation of distinct aggregated lysozyme morphologies and reduces toxicity in *Drosophila* flies expressing F57I lysozyme. *PLoS One* 2020;15:e0227227. DOI: 10.1371/journal.pone.0227227.
8. Segers-Nolten I., Van Raaij M., Subramaniam V. Biophysical analysis of amyloid formation. In: *Comprehensive Biomaterials II: Biologically inspired and biomolecular materials*. Amsterdam: Elsevier, 2017. Pp. 438–451.
9. Picken M.M. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol* 2020;143:322–34. DOI: 10.1159/000506696.
10. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
11. Conceição I., Damy T., Romero M. et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of *TTR* gene mutations. *Amyloid* 2019;26:3–9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1556156.
12. Manral P., Reixach N. Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: insights into early events of non-fibrillar tissue damage. *Biosci Rep* 2015;35. DOI: 10.1042/bsr20140155.
13. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psych* 2015;86:1036–43. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308724.
14. Minnella A.M., Rissotto R., Antoniazzi E. et al. Ocular involvement in hereditary amyloidosis. *Genes* 2021;12. DOI: 10.3390/genes12070955.
15. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–27. DOI: 10.1093/brain/75.3.408.
16. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
17. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nature Rev. Neurology* 2019;15:387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4.
18. Dardiotis E., Koutsou P., Papanicolaou E.Z. et al. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid* 2009;16:32–7. DOI: 10.1080/13506120802676948.
19. Reinés J.B., Vera T.R., Martín M.U. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orph J Rare Dis* 2014;9:29. DOI: 10.1186/1750-1172-9-29.
20. Sarafov S., Gospodinova M., Velina V.G. et al. Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria. *Orph J Rare Dis* 2015;10:O2. DOI: 10.1186/1750-1172-10-S1-O2.
21. Waddington-Cruz M., Schmidt H., Botteman M.F. et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orph J Rare Dis* 2019;14:34. DOI: 10.1186/s13023-019-1000-1.
22. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57:829–37. DOI: 10.1002/mus.26034.
23. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268:2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0.
24. Planté-Bordeneuve V., Carayol J., Ferreira A. et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet* 2003;40:e120. DOI: 10.1136/jmg.40.11.e120.
25. Hellman U., Alarcon F., Lundgren H.E. et al. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181–6. DOI: 10.1080/13506120802193720.
26. Kato-Motozaki Y., Ono K., Shima K. et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008;270:133–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.02.019.
27. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Dis* 2013;6:129–39. DOI: 10.1177/1756285612470192.
28. Suhr O.B., Lundgren E., Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Int Med* 2017;281:337–47. DOI: 10.1111/joim.12585.
29. Yang N.C., Lee M.J., Chao C.C. et al. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. *Neurology* 2010;75:532–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7fda.
30. Koike H., Tanaka F., Hashimoto R. et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83:152–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301299.
31. Mariani L.L., Lozeron P., Théaudin M. et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015;78:901–16. DOI: 10.1002/ana.24519.
32. Rapezzi C., Quarta C.C., Obici L. et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs123.

33. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M. et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (transthyretin amyloid outcome survey). *J Am College Cardiol* 2016;68:161–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
34. González-Duarte A., Soto K.C., Martínez-Baños D. et al. Familial amyloidosis with polyneuropathy associated with *TTR* Ser50Arg mutation. *Amyloid* 2012;19:171–6. DOI: 10.3109/13506129.2012.712925.
35. Ihse E., Ybo A., Suhr O. et al. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 2008;216:253–61. DOI: 10.1002/path.2411.
36. Saelices L., Chung K., Lee J.H. et al. Amyloid seeding of transthyretin by *ex vivo* cardiac fibrils and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E6741–e6750. DOI: 10.1073/pnas.1805131115.
37. Suhr O.B., Wixner J., Anan I. et al. Amyloid fibril composition within hereditary Val30Met (p.Val50Met) transthyretin amyloidosis families. *PloS One* 2019;14:e0211983. DOI: 10.1371/journal.pone.0211983.
38. Adams D., Cauquil C., Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Op Neurol* 2017;30:481–9. DOI: 10.1097/wco.0000000000000476.
39. Martens B., De Pauw M., De Bleecker J.L. Single-centre experience on transthyretin familial amyloid polyneuropathy: case series and literature review. *Acta Neurol Belgica* 2018;118:179–85. DOI: 10.1007/s13760-018-0906-z.
40. Finsterer J., Iglseder S., Wanschitz J. et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scandinavica* 2019;139:92–105. DOI: 10.1111/ane.13035.
41. Gonzalez-Duarte A., Valdés-Ferrer S.I., Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR amyloidosis: a systematic review. *Clin Autonomic Res* 2019;29:1–9. DOI: 10.1007/s10286-019-00630-y.
42. Cardoso M., Coelho T., Mundayat R. Overview of patient demographics and clinical characteristics in THAOS – the transthyretin amyloidosis outcomes survey (P05.067). *Neurology* 2013;80(7 Suppl):P05.067.
43. Barroso F., Ando Y., González-Duarte A. Autonomic symptoms in transthyretin amyloidosis: an analysis of symptomatic subjects from the THAOS Registry. Peripheral nerve society meeting July 8–12, 2017 Sitges, Barcelona, Spain. *J Peripheral Nerv Syst* 2017;22:226–14. DOI: 10.1111/jns.12225.
44. Mazzeo A., Russo M., Di Bella G. et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): a single-center experience in Sicily, an Italian endemic area. *J Neuromusc Dis* 2015; 2:S39–S48. DOI: 10.3233/jnd-150091.
45. González-Duarte A., Lem-Carrillo M., Cárdenas-Soto K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid* 2013;20:221–25. DOI: 10.3109/13506129.2013.827110.
46. Waddington-Cruz M., Ackermann E.J., Polydefkis M. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: baseline characteristics of patients in the NEURO-TTR trial. *Amyloid* 2018;25:180–8. DOI: 10.1080/13506129.2018.1503593.
47. Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A. et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am College Cardiol* 2018;72:2040–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
48. Milandri A., Farioli A., Gagliardi C. et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Failure* 2020;22:507–15. DOI: 10.1002/ehf.1742.
49. Adams D., Lozeron P., Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Op Neurol* 2012;25:564–72. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6.
50. Adams D., Lozeron P., Theaudin M. et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):61–4. DOI: 10.3109/13506129.2012.685665.
51. Miyake Z., Nakamagoe K., Ezawa N. et al. Late-onset transthyretin (TTR)-familial amyloid polyneuropathy (FAP) with a long disease duration from non-endemic areas in Japan. *Int Med (Tokyo, Japan)* 2019;58:713–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.1457-18.
52. Cortese A., Vèguzzi E., Lozza A. et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2017;88:457–8. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315262.
53. Lozeron P., Mariani L.L., Dodet P. et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2018;91:e143–e152. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000577.
54. Théaudin M., Lozeron P., Algalarrondo V. et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol* 2019;26:e497–e436. DOI: 10.1111/ene.13845.
55. Cappellari M., Cavallaro T., Ferrarini M. et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *JPNs* 2011;16:119–29. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x.
56. Goyal N.A., Mozaffar T. Tongue atrophy and fasciculations in transthyretin familial amyloid neuropathy: an ALS mimicker. *Neurol Genet* 2015;1:e18. DOI: 10.1212/nxg.000000000000018.
57. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *JPNs* 2016;21:5–9. DOI: 10.1111/jns.12153.
58. Lousada I., Comenzo R.L., Landau H. et al. Patient experience with hereditary and senile systemic amyloidoses: a survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Orph J Rare Dis* 2015;10:P22. DOI: 10.1186/1750-1172-10-S1-P22.
59. Bonaïti B., Alarcon F., Bonaïti-Pellié C., Planté-Bordeneuve V. Parent-of-origin effect in transthyretin related amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2009;16:149–50. DOI: 10.1080/13506120903093944.
60. Saporta M.A., Zaros C., Cruz M.W. et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol* 2009;16:337–41. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02429.x.
61. Norgren N., Hellman U., Ericzon B.G. et al. Allele specific expression of the transthyretin gene in swedish patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR V30M) is similar between the two alleles. *PloS One* 2012;7:e49981. DOI: 10.1371/journal.pone.0049981.
62. Norgren N., Olsson M., Nyström H. et al. Gene expression profile in hereditary transthyretin amyloidosis: differences in targeted and source organs. *Amyloid* 2014;21:113–9. DOI: 10.3109/13506129.2014.894908.
63. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42:1554–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072.
64. Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M. et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2019;73:2872–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
65. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation Heart Failure* 2019;12:e006075. DOI: 10.1161/circheartfailure.119.006075.
66. González-López E., López-Sainz Á., García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. progress and hope. *Revista Espanola de Crdiologia (English edn)* 2017;70:991–1004. DOI: 10.1016/j.rec.2017.05.036.
67. Lane T., Fontana M., Martinez-Naharro A. et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16–26. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038169.
68. Donnelly J.P., Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis

- and treatment. *Cleveland Clin J Med* 2017;84:12–26. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.02.
69. Nakagawa M., Sekijima Y., Yazaki M. et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:58–63. DOI: 10.3109/13506129.2015.1135792.
70. Ternacle J., Bodez D., Guellich A. et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:126–38. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.05.014.
71. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75–84. DOI: 10.1136/hrt.2009.190405.
72. Mohammed S.F., Mirzoyev S.A., Edwards W.D. et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Failure* 2014;2:113–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
73. Pinney J.H., Whelan C.J., Petrie A. et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000098. DOI: 10.1161/jaha.113.000098.
74. Rozenbaum M.H., Large S., Bhambri R. et al. Impact of delayed diagnosis and misdiagnosis for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): a targeted literature review. *Cardiol Ther* 2021;10:141–59. DOI: 10.1007/s40119-021-00219-5.
75. Jacobson D.R., Gorevic P.D., Buxbaum J.N. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology. *Am J Hum Genet* 1990;47:127–36.
76. Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mut* 2014;35:E2403–E2412. DOI: 10.1002/humu.22619.
77. Quarta C.C., Buxbaum J.N., Shah A.M. et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *New Eng J Med* 2015;372:21–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1404852.
78. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338.
79. Fontana M., Banyersad S.M., Treibel T.A. et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:157–65. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
80. Maurer M.S. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid: The re-emergence of nuclear cardiology. *Am J Med* 2015;128:1275–80. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.05.039.
81. Beirão I., Lobato L., Costa P.M. et al. Kidney and anemia in familial amyloidosis type I. *Kidney Int* 2004;66:2004–9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00971.x.
82. Moreira C.L., Rocha A., Santos J. et al. The ever-growing understanding of transthyretin amyloidosis nephropathy. *Amyloid* 2017;24:117–8. DOI: 10.1080/13506129.2017.1293645.
83. Lobato L., Beirão I., Silva M. et al. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004;11:27–37. DOI: 10.1080/13506120410001673884.
84. Yoshimura Y., Kuwabara T., Shiraishi N. et al. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:341–2. DOI: 10.1111/nep.12610.
85. Xu J., Yang M., Pan X. et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis with recurrent vomiting and renal insufficiency as the initial presentation. *Medicine* 2017;96. DOI: 10.1097/md.0000000000005737.
86. Lobato L., Beirão I., Silva M. et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:532–8. DOI: 10.1093/ndt/18.3.532.
87. Rocha A., Silva A., Cardoso M. et al. Transthyretin (ATTR) amyloidosis nephropathy: lessons from a TTR stabilizer molecule. *Amyloid* 2017;24:81–2. DOI: 10.1080/13506129.2016.1277697.
88. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003;16:438–42.
89. Lobato L., Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1337–46. DOI: 10.2215/cjn.08720811.
90. Lobato L., Beirão I., Guimarães S.M. et al. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998;31:940–6. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631837.
91. Oguchi K., Takei Y., Ikeda S. Value of renal biopsy in the prognosis of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy ATTR Val30Met patients. *Amyloid* 2006;13:99–107. DOI: 10.1080/13506120600722662.
92. Takahashi K., Sakashita N., Ando Y. et al. Late onset type I familial amyloidotic polyneuropathy: presentation of three autopsy cases in comparison with 19 autopsy cases of the ordinary type. *Pathol Int* 1997;47:353–9. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb04508.x.
93. Rubinger D., Sapoznikov D., Pollak A. et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1972–81. DOI: 10.1681/asn.V1091972.
94. Suhr O.B., Herlenius G., Friman S., Ericzon B.G. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000;6:263–76. DOI: 10.1053/lt.2000.6145.
95. Saraiva M.J., Costa P.P., Birken S., Goodman D.S. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Assoc Am Physicians* 1983;96:261–70.
96. Liu J.Y., Guo Y.J., Zhou C.K. et al. Clinical and histopathological features of familial amyloidotic polyneuropathy with transthyretin Val30Ala in a Chinese family. *J Neurol Sci* 2011;304:83–6. DOI: 10.1016/j.jns.2011.02.005.
97. Lim A., Prokavets T., McComb M.E. et al. Identification of S-sulfonation and S-thiolation of a novel transthyretin Phe33Cys variant from a patient diagnosed with familial transthyretin amyloidosis. *Protein Sci* 2003;12:1775–85. DOI: 10.1110/ps.0349703.
98. Gafni J., Fischel B., Reif R. et al. Amyloidotic polyneuropathy in a Jewish family. Evidence for the genetic heterogeneity of the lower limb familial amyloidotic neuropathies. *Quarterly J Med* 1985;55:33–44.
99. Pelo E., Da Prato L., Ciaccheri M. et al. Familial amyloid polyneuropathy with genetic anticipation associated to a gly47glu transthyretin variant in an Italian kindred. *Amyloid* 2002;9:35–41. DOI: 10.3109/13506120209072443.
100. Booth D., Soutar A., Hawkins P. et al. Three new amyloidogenic transthyretin gene mutations advantages of direct sequencing. New York: Parthenon Publishing Group Inc., 1993.
101. Holmgren G., Hellman U., Anan I. et al. Cardiomyopathy in Swedish patients with the Gly53Glu and His88Arg transthyretin variants. *Amyloid* 2005;12:184–8. DOI: 10.1080/13506120500223126.
102. Booth D.R., Gillmore J.D., Persey M.R. et al. Transthyretin Ile73Val is associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a Bangladeshi family. Mutations in brief No. 158. *Online Hum Mut* 1998;12:135. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(1998)12:2<135::Aid-humu10>3.0.Co;2-6.
103. Wallace M.R., Dwulet F.E., Williams E.C. et al. Identification of a new hereditary amyloidosis prealbumin variant, Tyr-77, and detection of the gene by DNA analysis. *J Clin Invest* 1988;81:189–93. DOI: 10.1172/jci113293.
104. Riboldi G., Del Bo R., Ranieri M. et al. Tyr78Phe transthyretin mutation with predominant motor neuropathy as the initial presentation. *Case Rep Neurol* 2011;3:62–8. DOI: 10.1159/000324925.

105. Kristen A.V., Ehlermann P., Helmke B. et al. Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Amyloid* 2007;14:283–7. DOI: 10.1080/13506120701616383.
106. De Lucia R., Mauro A., Di Scapio A. et al. A new mutation on the transthyretin gene (Ser112 to Ile) causes an amyloid neuropathy with severe cardiac impairment. *Clin Neuropathol* 1993;12.
107. Bergström J., Patrosso M.C., Colussi G. et al. A novel type of familial transthyretin amyloidosis, ATTR Asn124Ser, with co-localization of kappa light chains. *Amyloid* 2007;14:141–5. DOI: 10.1080/13506120701259895.
108. Никитина Е.Н., Воробьева О.А. Семейный транстиретиновый амилоидоз: мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи. *Нефрология и диализ* 2018;(20):312–23. [Nikitina E.N., Vorobieva O.A. Familial transthyretin amyloidosis: a mini-review and description of three cases among members of the same family. *Nephrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2018;(20):312–23. (In Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2018-3-312-323.
109. Martins A.C., Rosa A.M., Costa E. et al. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015;2015:282405. DOI: 10.1155/2015/282405.
110. Beirão J.M., Malheiro J., Lemos C. et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid* 2015;22:117–22. DOI: 10.3109/13506129.2015.1015678.
111. Yoshinaga T., Yazaki M., Kametani F. et al. Marked biochemical difference in amyloid proportion between intra- and extraocular tissues in a liver-transplanted patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid* 2017;24:17–23. DOI: 10.1080/13506129.2016.1276055.
112. Beirão J.M., Malheiro J., Lemos C. et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:31–5. DOI: 10.3109/13506129.2014.989318.
113. Haraoka K., Ando Y., Ando E. et al. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2002;9:183–9. DOI: 10.3109/13506120209114820.
114. Beirão M., Matos E., Beirão I. et al. No ocular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR V30M domino liver recipients. *Transpl Int* 2012;25:646–51. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01467.x.
115. Liepnies J.J., Phan A.D., Wise R.J. et al. Biochemical characterization of vitreous amyloid formed after liver transplantation. *Amyloid* 2016;23:136–7. DOI: 10.3109/13506129.2016.1165197.
116. Hara R., Kawaji T., Ando E. et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)* 2010;128:206–10. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.390.
117. Ando E., Ando Y., Okamura R. et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Brit J Ophthalmol* 1997;81:295–8. DOI: 10.1136/bjo.81.4.295.
118. Dermakarian C.R., Bhatt A., Chévez-Barrios P., Allen R.C. Bilateral acquired nasolacrimal duct obstruction secondary to amyloidosis in a 15-year-old. *J AAPOS* 2021;25:126–8. DOI: 10.1016/j.jaapos.2020.11.011.
119. Dodd M.U., Wolkow N., Cunnane M.E. et al. Isolated orbital amyloidosis causing internal and external ophthalmoplegia. *J AAPOS* 2020;24:48–51.e41. DOI: 10.1016/j.jaapos.2019.11.003.
120. Kang S., Dehabadi M.H., Rose G.E. et al. Ocular amyloid: adnexal and systemic involvement. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)* 2020;39:13–7. DOI: 10.1080/01676830.2019.1594988.
121. Wixner J., Mundayat R., Karayal O.N. et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis – common complications of a rare disease. *Orph J Rare Dis* 2014;9:61. DOI: 10.1186/1750-1172-9-61.
122. Freudenthaler S., Hegenbart U., Schönlard S. et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract – a retrospective observational study on 542 patients. *Virch Arch* 2016;468:569–77. DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y.
123. Yoshimatsu S., Ando Y., Terazaki H. et al. Endoscopic and pathological manifestations of the gastrointestinal tract in familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met30). *J Int Med* 1998;243:65–72. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1998.00247.x.
124. Wixner J., Karling P., Rydh A. et al. Gastric emptying in hereditary transthyretin amyloidosis: the impact of autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:e1111–e1568. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01991.x.
125. Obayashi K., Olsson M., Anan I. et al. Impact of serotonin transporter and catechol-O-methyl transferase genes polymorphism on gastrointestinal dysfunction in Swedish and Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *Clin Chim Acta* 2008;398:10–4. DOI: 10.1016/j.cca.2008.07.033.
126. Tashima K., Suhr O.B., Ando Y. et al. Gastrointestinal dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) – comparison of Swedish and Japanese patients. *Amyloid* 1999;6:124–9. DOI: 10.3109/13506129909007313.
127. Conceição I. Clinical features of TTR-FAP in Portugal. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):71–2. DOI: 10.3109/13506129.2012.673184.
128. Suhr O.B., Svendsen I.H., Andersson R. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Int Med* 2003;254:225–35. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01173.x.
129. Gertz M., Adams D., Ando Y. et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice* 2020;21:198. DOI: 10.1186/s12875-020-01252-4.
130. Allen J.A. The misdiagnosis of CIPD: a review. *Neurol Ther* 2020;9:43–54. DOI: 10.1007/s40120-020-00184-6.
131. Damy T., Costes B., Hagege A.A. et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv583.
132. Parato V.M., Antoncacci V., Sozzi F. et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:30. DOI: 10.1186/s12947-016-0072-5.
133. Rapezzi C., Lorenzini M., Longhi S. et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Failure Rev* 2015;20:117–24. DOI: 10.1007/s10741-015-9480-0.
134. Gustavsson S., Granäsén G., Grönlund C. et al. Can echocardiography and ECG discriminate hereditary transthyretin V30M amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy? *Amyloid* 2015;22:163–70. DOI: 10.3109/13506129.2015.1037831.
135. Koike H., Hashimoto R., Tomita M. et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18:53–62. DOI: 10.3109/13506129.2011.565524.
136. Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):46–52. [Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of TTR amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52.
137. Westermark P., Westermark G.T., Suhr O.B., Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Upsala J Med Sci* 2014;119:223–8. DOI: 10.3109/03009734.2014.895786.
138. Luigetti M., Romozzi M., Bisogni G. et al. hATTR Pathology: Nerve Biopsy Results from Italian Referral Centers. *Brain Sci* 2020;10. DOI: 10.3390/brainsci10110780.
139. Fine N.M., Arruda-Olson A.M., Dispenzieri A. et al. Yield of noncardiac

- biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis.
Am J Cardiol 2014;113:1723–7.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.030.
140. Jinno Y., Matsumoto T., Kamei T. et al. Localization of the human prealbumin gene to 18p11.1–q12.3 by gene dose effect study of Southern blot hybridization.
Jpn J Hum Genet 1986;31:243–8.
DOI: 10.1007/BF01870754.
141. Sparkes R.S., Sasaki H., Mohandas T. et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2–q12.1. Hum Genet 1987;75:151–4.
DOI: 10.1007/bf00591077.
142. Wallace M.R., Naylor S.L., Kluve-Beckerman B. et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. Biochem Biophysical Res Comm 1985;129:753–8.
DOI: 10.1016/0006-291x(85)91956-4.
143. Sasaki H., Yoshioka N., Takagi Y., Sakaki Y. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin.
Gene 1985;37:191–7.
DOI: 10.1016/0378-1119(85)90272-0.
144. Mita S., Maeda S., Shimada K., Araki S. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. Biochem Biophysical Res Comm 1984;124:558–64.
DOI: 10.1016/0006-291x(84)91590-0.
145. Sequence Variant Nomenclature. Available at: <http://varnomen.hgvs.org/>.
146. QIAGEN Digital Insights. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=ttr>.
147. Sekijima Y., Hammarstrom P., Matsumura M. et al. Energetic characteristics of the new transthyretin variant A25T may explain its atypical central nervous system pathology. Lab Invest 2003;83:409–17.
148. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. J Clin Pharm Ther 2014; 39:225–33. DOI: 10.1111/jcpt.12145.
149. Sekijima Y., Wiseman R.L., Matteson J. et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. Cell 2005;121:73–85.
DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.018.
150. Connors L.H., Lim A., Prokoeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid 2003;10:160–84.
DOI: 10.3109/13506120308998998.
151. gnomAD. Genome Aggregation Database. Available at: <http://gnomad.broadinstitute.org/>.
152. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISAC/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol 2019;26:2065–123.
DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6.
153. Parman Y., Adams D., Obici L. et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Op Neurol 2016;29(Suppl 1):S3–S13.
DOI: 10.1007/wco.0000000000000288.
154. Saraiva M.J., Birken S., Costa P.P., Goodman D.S. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). J Clin Invest 1984;74:104–19.
DOI: 10.1172/jci111390.
155. Harding J., Skare J., Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Biochim Biophys Acta 1991;1097(3):183–6.
DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6.
156. Lavigne-Moreira C., Marques V.D., Goncalves M.V.M. et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. JPNS 2018;23:134–7.
DOI: 10.1111/jns.12259.
157. Yamashita T., Ueda M., Misumi Y. et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. J Neurol 2018;265:134–40.
DOI: 10.1007/s00415-017-8640-7.
158. Carr A.S., Pelayo-Negro A.L., Evans M.R. et al. A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. J Neurol Neurosurg Psych 2016;87:620–7.
DOI: 10.1136/jnnp-2015-310907.
159. Zhen D.B., Swiecicki P.L., Zeldenrust S.R. et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. Clin Genet 2015;88:396–400.
DOI: 10.1111/cge.12500.
160. Leung N., Nasr S.H., Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood 2012;120:3206–13.
DOI: 10.1182/blood-2012-03-413682.
161. Treglia G., Glaudemans A.W.J.M., Bertagna F. et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(11):1945–55.
DOI: 10.1007/s00259-018-4013-4.
162. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндакель ЛП-004181. [Instructions for medical use of the drug Vyndaquel LP-004181. (In Russ.)].
163. Waddington Cruz M., Benson M.D. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. Neuro Ther 2015;4:61–79.
DOI: 10.1007/s40120-015-0031-3.
164. Coelho T., Maia L.F., Martins da Silva A. et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012;79:785–92.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
165. Coelho T., Maia L.F., da Silva A.M. et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol 2013;260:2802–14.
DOI: 10.1007/s00415-013-7051-7.
166. Merlini G., Planté-Bordeneuve V., Judge D.P. et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res 2013;6:1011–20.
DOI: 10.1007/s12265-013-9512-x.
167. Gundapaneni B.K., Sultan M.B., Keohane D.J., Schwartz J.H. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol 2018;25:464–8.
DOI: 10.1111/ene.13510.
168. Waddington Cruz M., Amass L., Keohane D., Schwartz J., Li H., Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid 2016;23:178–83.
DOI: 10.1080/13506129.2016.1207163.
169. Coelho T., Inês M., Conceição I. et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2018;91:e1999–e2009.
DOI: 10.1212/wnl.00000000000006543.
170. Супонева Н.А., Ризванова А.С., Белова Н.В. Современные представления о лечении пациентов с транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатией. Нервные болезни 2019;(2):18–24. [Suponova N.A., Rizvanova A.S., Belova N.V. Current views on the treatment of patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Nervnye bolezni = Neuromuscular Disorders 2019;(2):18–24. (In Russ.)].
DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12100.

Вклад авторов

С.С. Никитин, С.Н. Бардаков, Н.А. Супонева: концепция статьи, обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;

Т.А. Адян, И.В. Жиров, Д.А. Гришина, Р.В. Деев: обзор литературы по выбранному разделу, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.S. Nikitin, S.N. Bardakov, N.A. Suponeva: article's conception, reviewing of publications of the article's theme; writing the article, verification of critically important intellectual content;

T.A. Adyan, I.V. Zhirov, D.A. Grishina, R.V. Deev: review of the literature on the selected section, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

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

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

И.В. Жиров / I.V. I.V. Zhirov: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>

Т.А. Адян / T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

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

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

Конфликт интересов. Статья подготовлена С.С. Никитиным, С.Н. Бардаковым, Н.А. Супоневой, И.В. Жировым, Т.А. Адян, Д.А. Гришиной, Р.В. Деевым при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Conflict of interests. The article was prepared by S.S. Nikitin, S.N. Bardakov, N.A. Suponeva, I.V. Zhirov, T.A. Adyan, D.A. Grishina, R.V. Deev with financial support from Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Pfizer.

Статья поступила: 13.10.2021. **Принята к публикации:** 22.11.2021.

Article submitted: 13.10.2021. **Accepted for publication:** 22.11.2021.

Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, С.С. Никитин

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Введение. Разнообразие фенотипических проявлений спинальной мышечной атрофии 5q (5qCMA) является причиной затруднения диагностики болезни и задержки диагноза, что сегодня имеет особое значение в связи с появлением новых этиопатогенетических терапевтических возможностей.

Цель работы – определение основных клинических проявлений и симптомов, характерных для 5qCMA с дебютом в разных возрастных периодах, и разработка алгоритма, способного помочь в принятии решений относительно необходимости тестирования гена *SMN1* врачами первичного звена и стационаров.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с подтвержденным диагнозом 5qCMA.

Результаты. В исследование включены данные 315 больных, из них 173 – с I типом, 95 и 47 – со II и III типами 5qCMA. Во всех случаях проанализированы наличие и диагностическая значимость 27 признаков и симптомов в зависимости от возраста манифестации болезни. Предпринята попытка выделения основных симптомов, которые являются основанием для обязательного исключения 5qCMA молекулярно-генетическими методами у пациентов с дебютом болезни до и после 18 мес жизни.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, 5qCMA, ген *SMN1*, алгоритм диагностики

Для цитирования: Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С. Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):37–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44.

Diagnostic criteria for spinal muscular atrophy 5q

I.V. Sharkova, E.L. Dadali, S.S. Nikitin

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Inna Valentinovna Sharkova sharkova-inna@rambler.ru

Background. The variety of phenotypic manifestations of spinal muscular atrophy 5q (5qCMA) is the reason for the difficulty in diagnosing and delaying the diagnosis, which is of particular importance today due to the emergence of new etiopathogenetic therapeutic possibilities.

Objective: determination of the main clinical features and symptoms of 5qCMA with onset at different age periods, and the development of an algorithm that can help in making decisions regarding the need for testing the *SMN1* gene by primary care and hospital doctors.

Materials and methods. A retrospective analysis of the case histories of patients observed at the Research Center of Medical Genetics with a confirmed diagnosis of 5qCMA was carried out.

Results. The study included data from 315 patients, including: 173 with type I, 95 and 47 with types II and III 5qCMA. In all cases, the presence and diagnostic significance of 27 signs and symptoms were analyzed, depending on the age of disease manifestation. An attempt was made to isolate the main symptoms, which are the basis for the mandatory exclusion of 5qCMA by molecular genetic methods in patients with the onset of the disease before and after 18 months of life.

Key words: spinal muscular atrophy, 5qCMA, *SMN1* gene, diagnostic algorithm

For citation: Sharkova I.V., Dadali E.L., Nikitin S.S. Diagnostic criteria for spinal muscular atrophy 5q. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(3):37–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа нервно-мышечных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и атрофией мышц вследствие дегенерации клеток передних рогов спинного мозга и моторных ядер в нижней части ствола мозга [1, 2]. К настоящему времени идентифицировано несколько десятков генов, ответственных за развитие СМА с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования и различной топографией мышечного поражения (проксимальные, дистальные и бульбоспинальные) [3–5].

Самым распространенным вариантом является аутосомно-рецессивная проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qCMA), обусловленная мутациями в гене *SMN1*, локализованном на длинном плече хромосомы 5 [6, 7]. В зависимости от возраста манифестации болезни и максимально достигаемой двигательной функции выделяют 5 типов 5qCMA. Тип 0 характеризуется снижением внутриутробной двигательной активности плода, диффузной мышечной гипотонией, контрактурами крупных суставов при рождении и ранним летальным исходом вследствие нарастающей дыхательной недостаточности. Тип I дебютирует в сроки от 3 до 6 мес жизни. Пациенты могут удерживать голову, но не способны самостоятельно садиться. При II типе признаки болезни появляются в период от 6 до 18 мес жизни, дети могут самостоятельно садиться и сидеть, но не приобретают способность к самостоятельной ходьбе. Пациенты с III типом 5qCMA могут самостоятельно ходить, а возраст дебюта заболевания варьирует в широком диапазоне — от 18 мес до 20 лет. В связи с широким диапазоном манифестации 5qCMA III типа некоторые авторы предлагают выделять 3 подтипа: IIIa (дебют в возрасте от 18 мес до 3 лет), IIIb (дебют в возрасте от 3 до 12 лет) и IIIc (манифестация после 12 лет) [2, 8–14]. Тип IV характеризуется появлением первых симптомов болезни после 30 лет. Большинство исследователей единодушны во мнении, что, несмотря на наличие типичных клинических особенностей 5qCMA, диагностический процесс по-прежнему вызывает трудности, что приводит к задержке установления правильного диагноза, особенно в младенческом возрасте [15, 16]. Вместе с тем ранняя диагностика заболевания приобретает особую актуальность в связи с появлением в последние годы новых этиопатогенетических методов лечения, эффективность которых зависит от максимально раннего назначения терапии.

Целью настоящего исследования является выделение симптомов 5qCMA I–III типа, которые для врача первичного звена и стационаров являются основанием заподозрить наличие заболевания и направить пациента на молекулярно-генетическое исследование для поиска мутации в гене *SMN1*.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ неврологического статуса по историям болезни 315 пациентов, находящихся под наблюдением в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с подтвержденным диагнозом 5qCMA в период с 1991 г. по настоящее время. Также обращали внимание на уровень креатинфосфокиназы.

Результаты и обсуждение

В представленной выборке были сформированы 3 группы пациентов с 5qCMA. I тип 5qCMA диагностирован у 173 (54,9 %), II — у 95 (30,2 %), III — у 47 (14,9 %) пациентов.

При оценке данных неврологического осмотра нами выделены 27 симптомов, диагностическая значимость которых оценивалась по их наличию или отсутствию у пациентов с разным возрастом дебюта болезни (табл. 1). Для последующего анализа выделенных признаков пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста дебюта заболевания: до 18 мес и после 18 мес жизни, в каждой из которых проводился анализ встречаемости выбранных симптомов. Для упрощения клинической диагностики использована оценка в баллах, присвоенных каждому из выделенных симптомов [17–20].

При дебюте болезни до 18 мес мы выделили 9 признаков, характерных для 5qCMA: 5 основных и 4 дополнительных. В группе пациентов с дебютом заболевания после 18 мес выделено 6 основных и 4 дополнительных признака. Каждому признаку было присвоено значение в баллах от 0,25 до 2 (табл. 2).

Показано, что наиболее значимыми признаками 5qCMA с дебютом в возрасте до 18 мес жизни являются диффузная мышечная гипотония (особенно прогрессирующая), фасцикуляции языка, постуральный тремор пальцев рук или тремор пальцев вытянутых рук (оценивается при попытке ребенка потянуться за игрушкой, если это возможно), в связи с чем каждому из описанных симптомов присвоено по 2 балла. Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с рук и ног, ночная гиповентиляция/апноэ сна, слабый плач и крик, а также парадоксальное дыхание оценивались в 1 балл. Схема оценки состояния пациентов с дебютом болезни до возраста 18 мес представлена на рис. 1.

В случае, если у пациента с дебютом болезни в возрасте до 18 мес сумма баллов по признакам, перечисленным в графах «основные» и «дополнительные» (см. табл. 2, рис. 1), составляет не менее 5, генетическое тестирование гена *SMN1* является обязательным.

Характерными особенностями клинической картины, выявленными у пациентов с дебютом 5qCMA после 18 мес жизни, особенно у пациентов юношеского и взрослого возраста, являются диффузная мышечная гипотония с преимущественным поражением проксимальных отделов ног и тазового пояса, фасцикуляции

Таблица 1. Клинические признаки и симптомы, выявленные у пациентов с 5qCMA при ретроспективном анализе (n = 315)

Table 1. Clinical signs and symptoms identified in patients with 5qCMA in retrospective analysis (n = 315)

Симптомы и признаки Symptoms and signs	Возраст манифестации Age of manifestation		
	До 6 мес Before 6 months	От 6 до 18 мес From 6 up to 18 months	От 18 мес до 20 лет From 18 months to 20 years
Седловидная деформация грудной клетки Saddle chest deformity	+	±	—
Слабый плач и крик Weak crying and screaming	+	±	—
Частое дыхание Rapid breathing	+	±	—
Втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе и выпячивание живота Retraction of the compliant areas of the chest during inspiration and protrusion of the abdomen	+	±	—
Трудности вскармливания (плохо сосет и глотает) Feeding difficulties (sucking and swallowing poorly)	+	±	—
Фасцикуляции/тремор языка Fasciculations/tremors of the tongue	+	+	+
Тремор подбородка Chin tremor	±	±	—
Постуральный тремор пальцев рук (чаще всего 4–5) Postural tremor of the fingers (most often 4–5)	+	+	+
Снижение спонтанной двигательной активности Decreased spontaneous motor activity	±	—	—
Контрактуры Contractures	+	+	±
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	+	+	±
Диффузная мышечная гипотония (прогрессирующая) Diffuse muscle hypotonia (progressive)	++	++	++
Слабость мышц лица и разгибателей шеи Weakness of the muscles of the face and extensors of the neck	±	±	—
Не переворачивается на живот/спину самостоятельно Does not roll over on its own/on its back	+	—	—
Не сидит без поддержки Doesn't sit without support	+	—	—
Не стоит даже с опорой Not even standing with support	+	±	—
Не ходит Does not go	+	+	—
Сколиоз Scoliosis	—	+	±
Преимущественная слабость мышц проксимальных отделов ног Primary muscle weakness in the proximal legs	+	+	+
Трудно подниматься по лестнице и с корточек Difficulty climbing stairs and squatting	НД ND	НД ND	+
Частые падения, трудности при беге Frequent falls, difficulty running	НД ND	НД ND	+
Не ходит на пятках при отсутствии нарушений чувствительности и координации Does not walk on heels in the absence of sensory disturbances and coordination	НД ND	НД ND	+
Тремор пальцев вытянутых рук при отсутствии нарушений чувствительности и координации Tremor of fingers of outstretched arms in the absence of sensory disturbances and coordination	НД ND	+	+

Окончание таблицы 1

End of table 1

Симптомы и признаки Symptoms and signs	Возраст манифестации Age of manifestation		
	До 6 мес Before 6 months	От 6 до 18 мес From 6 up to 18 months	От 18 мес до 20 лет From 18 months to 20 years
Псевдогипертрофии икроножных мышц Pseudohypertrophy of the calf muscles	—	—	±
Повышение уровня креатинфосфокиназы (умеренное) Increase in creatine phosphokinase (moderate)	—	—	±
Фасцикуляции в скелетных мышцах Fasciculations in skeletal muscle	±	±	+
Ночная гиповентиляция и/или апноэ сна* Nocturnal hypoventilation and/or sleep apnea*	+	+	+

Примечание. «+» — признак или симптом есть у всех больных; «—» — признака или симптома нет ни у одного больного; «±» — признак или симптом встречается не у всех больных; *признак добавлен как обязательный при инструментальном обследовании на основании данных литературы; НД — нет данных.

Note. «+» — a sign or symptom is present in all patients; «—» — no patient has a sign or symptom; «±» — a sign or symptom does not occur in all patients; *the feature was added as a mandatory one for instrumental examination based on the literature data; ND — no data.

Таблица 2. Основные и дополнительные клинические признаки у пациентов с 5qCMA с дебютом в возрасте до 18 мес (n = 268)

Table 2. Main and additional clinical signs in patients with 5qCMA with debut before the age of 18 months (n = 268)

Клинические признаки и симптомы Symptoms and clinical signs	Баллы Points
Основные Main	
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscle hypotonia	2
Задержка моторного развития и/или регресс моторных навыков Delayed motor development and/or regression of motor skills	2
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	1
Фасцикуляции языка Fasciculation of the tongue	2
Постуральный тремор/тремор пальцев вытянутых рук Postural tremor/tremor of fingers of outstretched arms	2
Дополнительные Additional	
Ночная гиповентиляция/апноэ сна Nocturnal hypoventilation/sleep apnea	1
Седловидная деформация грудной клетки Saddle chest deformity	1
Слабый плач и крик Weak crying and screaming	1
Парадоксальное дыхание с втяжением уступчивых мест грудной клетки и выпячиванием живота Paradoxical breathing with retraction of the compliant regions of the chest and protrusion of the abdomen	1

языка и/или других групп мышц и тремор пальцев вытянутых рук (при отсутствии нарушений чувствительности и координации). Этим признакам присвоено значение в 2 балла (табл. 3). В ряде случаев у пациентов с манифестацией болезни после 18 мес жизни отмечались псевдогипертрофии икроножных мышц и повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (до 2000 Ед/л, а в 1 случае даже до 5600 Ед/л). Как правило, эти пациенты были направлены на консультацию генетика с диагнозом миопатии Дюшенна/Беккера. Схема клинической диагностики пациентов с манифестацией симптомов болезни после 18-месячного возраста представлена на рис. 2.

Необходимо отметить важность оценки наличия у пациента гиповентиляции/апноэ сна, которая может быть ранним признаком болезни [21–24]. В связи с этим при сборе анамнеза рекомендуется уточнить наличие таких симптомов гиповентиляции, как храп, частые пробуждения во сне, утренняя головная боль и сонливость в течение дня.

Таким образом, выявлен ряд клинических признаков, которые отмечены у всех пациентов с 5qCMA независимо от возраста манифестации болезни, а также отдельные симптомы, которые обнаруживались у пациентов с манифестацией болезни в младенческом и более позднем возрасте, что необходимо учитывать при установлении диагноза. Сходные описания основных клинических признаков обсуждаются и в литературе [25–27].

Такие симптомы, как респираторный паттерн парадоксального дыхания, ослабленный голос и крик, нарушение глотания с затруднением кормления и седловидная деформация грудной клетки, наблюдались главным образом у пациентов с ранним дебютом CMA (в возрасте до 18 мес жизни). При осмотре у этих

Таблица 3. Основные и дополнительные клинические признаки у пациентов с 5qCMA с дебютом в возрасте после 18 мес (n = 47)

Table 3. Main and additional clinical signs in patients with 5qCMA with debut at the age after 18 months (n = 47)

Клинические признаки или симптомы Symptoms and clinical signs	Баллы
Основные Main	
Мышечная гипотония, более выраженная в проксимальных отделах нижних конечностей и тазовом поясе Muscle hypotonia, more pronounced in the proximal lower extremities and pelvic girdle	2
Приемы Говерса Govers's signs	1
Тремор пальцев вытянутых рук Tremor of fingers of outstretched arms	2
Фасцикуляции языка и/или других групп мышц Fasciculations of the tongue and/or other muscle groups	2
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	1

Ночная гиповентиляция/апноэ сна Nocturnal hypoventilation/sleep apnea	1
Дополнительные* Additional*	
Ретракция ахилловых сухожилий Retraction of the Achilles tendons	0,25
Сколиоз Scoliosis	0,25
Псевдогипертрофии икроножных мышц Pseudohypertrophy of the calf muscles	0,25
Повышение уровня креатинфосфокиназы до 2000 Ед/л Increase in creatine phosphokinase level up to 2000 U/L	0,25

*Данные признаки выделены как дополнительные несмотря на то, что по данным литературы они не относятся к типичным признакам спинальной мышечной атрофии.

*These signs are highlighted as additional, despite the fact that, according to the literature, they do not belong to the typical signs of spinal muscular atrophy.

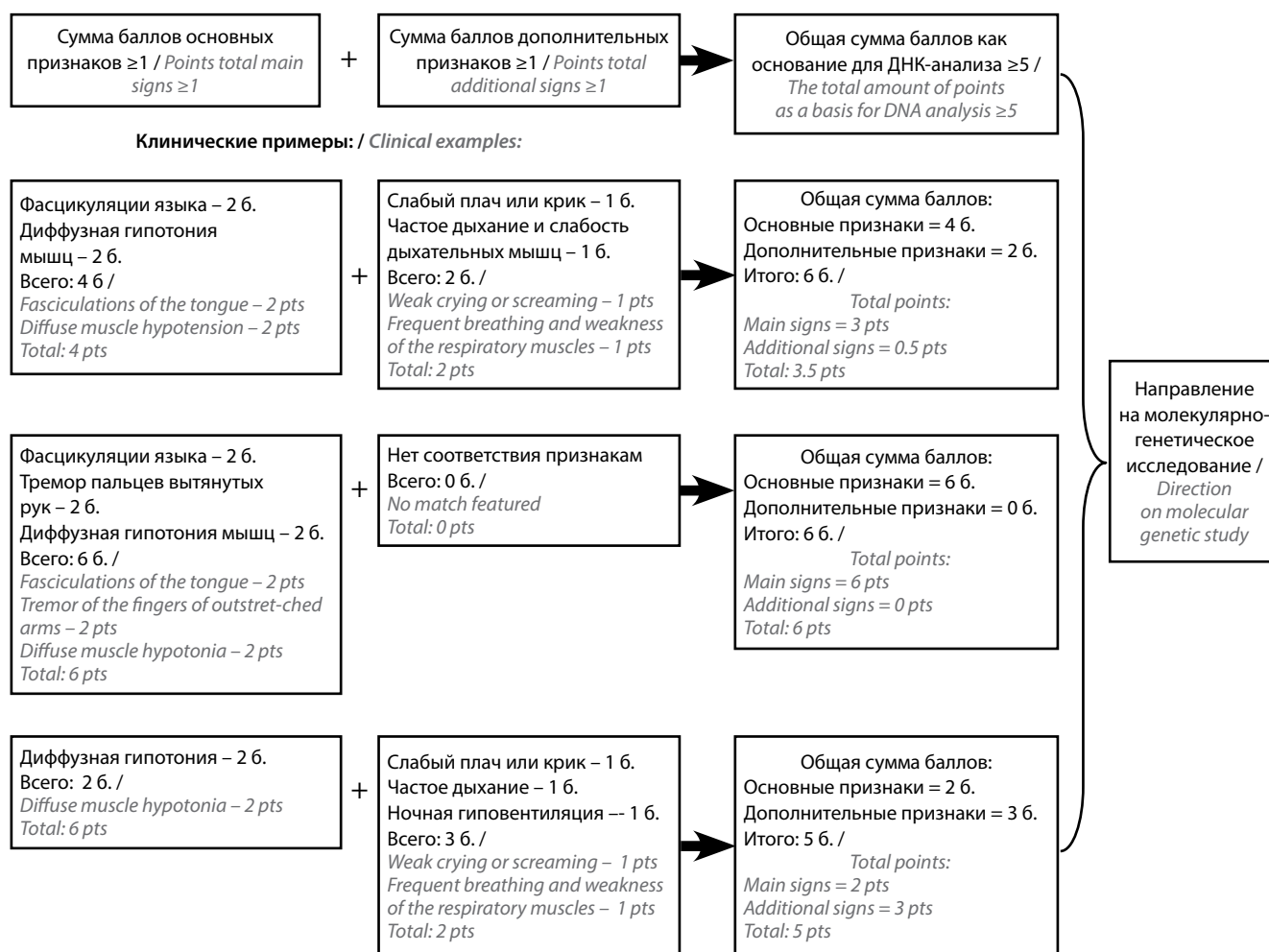


Рис. 1. Схема оценки состояния пациентов с дебютом 5qCMA до возраста 18 мес

Fig. 1. Scheme for assessing the condition of patients with 5qCMA with debut before the age of 18 months

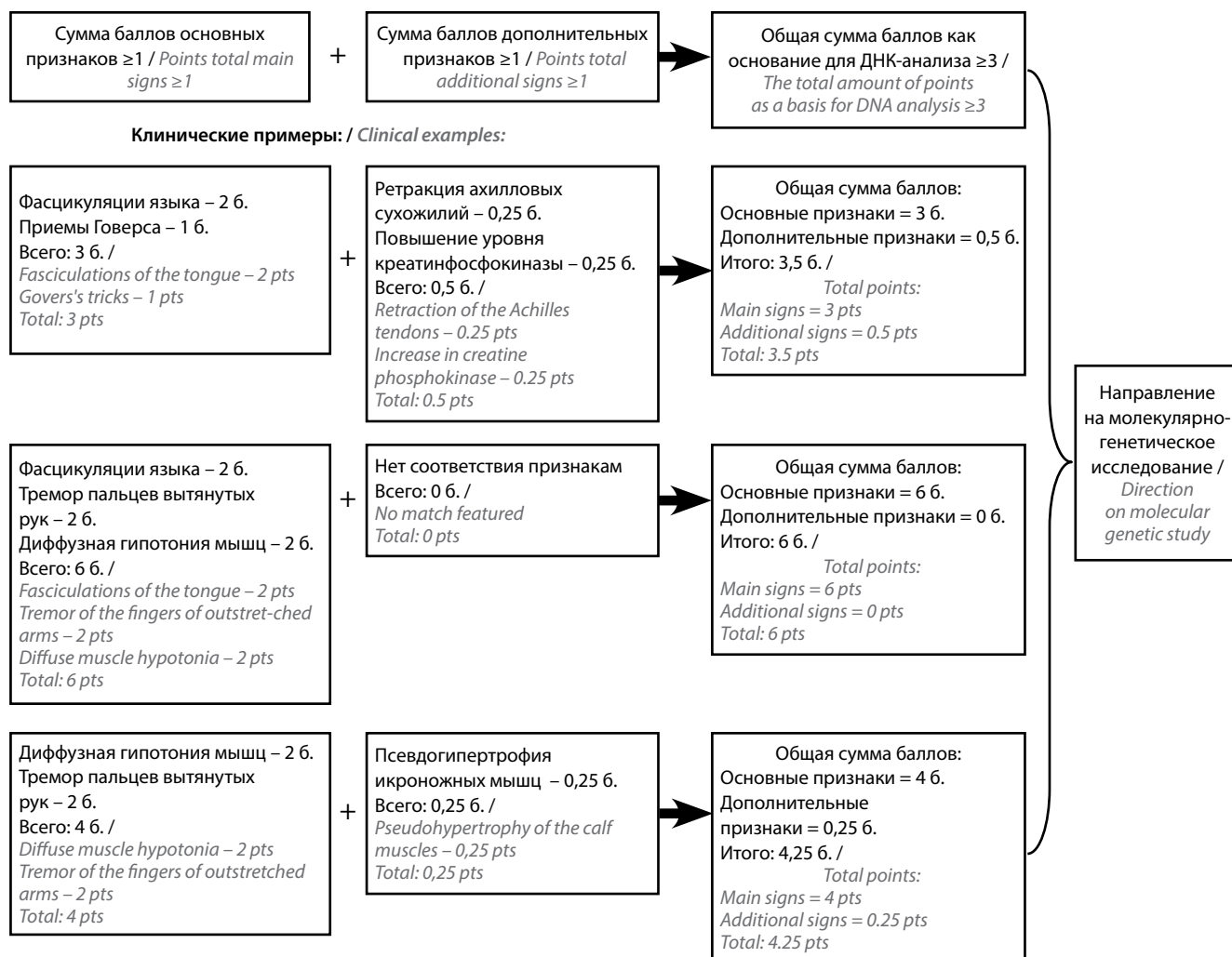


Рис. 2. Схема оценки состояния пациентов с дебютом 5qCMA после 18 мес

Fig. 2. Scheme for assessing the condition of patients with 5qCMA with debut at the age after 18 months

пациентов, как правило, не отмечалось фасцикуляций скелетных мышц.

Заключение

Широкий диапазон возраста манифестации и разнообразие фенотипических проявлений 5qCMA часто приводят к задержке установления диагноза. Предпринята попытка выделения основных симптомов, которые в совокупности являются основанием для обязательного исключения 5qCMA молекулярно-генетическими методами. Эффективность использования современных генетических методов лечения напрямую зависит от того, насколько рано начата терапия, и поэтому необходима настороженность специалистов для максимально раннего выявления разных клинических вариантов 5qCMA [28]. Рассмотрение большой выборки пациентов с 5qCMA позволило выделить основные и дополнительные клинические признаки для групп

с дебютом заболевания в разные возрастные периоды. Использование условной оценки клинических признаков в баллах повышает настороженность и помогает обосновать необходимость молекулярно-генетического обследования для исключения 5qCMA. Применение предложенного подхода оценки статуса пациента позволяет повысить выявляемость 5qCMA.

Подтверждающее генетическое тестирование 5qCMA достаточно простое, поскольку ген *SMN1* относительно небольшой, и около 95 % мутаций представлены делециями 7-го или 7-го и 8-го экзонов гена в гомозиготном состоянии [7, 29]. Наиболее оптимальным диагностическим тестом является установление числа копий генов *SMN1* и *SMN2*. При отсутствии мутаций в гене *SMN1* следует продолжить молекулярно-генетический поиск наследственных болезней со сходной клинической картиной, в том числе болезней обмена веществ, а также структурных аномалий спинного мозга [31, 32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat Rev Neurol* 2015;11(6):351–9. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.77.
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
3. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma.
4. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology* 2011;77:312–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bd8.
5. Rossor A.M., Oates E.C., Salte H.K. et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2. *Brain* 2014;138:293–310. DOI: 10.1093/brain/awu356.
6. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–133. *Nature* 1990;344:540, 541. DOI: 10.1038/345823a0.
7. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2014;51:157–67. DOI: 10.1002/mus.24497.
8. Dubowitz V. Chaos in classification of the spinal muscular atrophies of childhood. *Neuromuscul Disord* 1991;1(2):77–80. DOI: 10.1016/0960-8966(91)90051-s.
9. Crawford T.O., Paushkin S.V., Kobayashi D.T. et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One* 2012;7(4):e33572. DOI: 10.1371/journal.pone.0033572.
10. Munsat T.L., Davies K.E. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2(5–6):423–8. DOI: 10.1016/S0960-8966(06)80015-5.
11. Manzur A.Y., Muntoni F., Simonds A. Muscular dystrophy campaign sponsored workshop: Recommendation for respiratory care of children with spinal muscular atrophy type II and III. *Neuromuscul Disord* 2003;13(184–189). DOI: 10.1016/S0960-8966(02)00212-2.
12. Melki J., Lefebvre S., Burglen L. et al. *De novo* and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science* 1994;264(5164):1474–7. DOI: 10.1126/science.7910982.
13. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162(1):155–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067.
14. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part I: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. DOI:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
15. Lin C.W., Kalb S.J., Yeh W.S. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. *Pediatric Neurol* 2015;53(4):293–300. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002.
16. Pera M.C., Coratti G., Berti B. et al. Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One* 2020;15(3):e0230677. DOI:10.1371/journal.pone.0230677.
17. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
18. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A. et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625–35. DOI: 10.1056/nejmoa1710504.
19. Mendell J., Al-Zaidy S., Shell R. et al. AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA type I: end-of-study event free survival and achievement of developmental milestones. *Neuromuscul Dis* 2017;6(3):307–17. DOI: 10.3233/JND-190403.
20. Shell R., Al-Zaidy S., Kotha K. et al. AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA type I: interim data demonstrates improvements in survival motor function, and decreased dependence on ventilator support. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A6328. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2017.A96.
21. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma. [Clinical Guidelines “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma.
22. Mellies U., Dohna-Schwake C., Stehling F., Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Dis* 2004;14(12):797–803. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.09.004.
23. Chua K., Tan C.Y., Chen Z. et al. Long-term follow-up of pulmonary function and scoliosis in patients with Duchenne’s muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop* 2016;36(1):63–9. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000396.
24. Wijngaarde C.A., Veldhoen E.S., van Eijk R.P.A. et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):88. DOI: 10.1186/s13023-020-01367-y.
25. Bach J.R., Baird J.S., Plosky D. et al. Spinal muscular atrophy type I: Management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(1):16–22. DOI: 10.1002/ppul.10110.
26. Oskoui M., Levy G., Garland C.J. et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;13;69(20):1931–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9.
27. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;26;83(9):810–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741.
28. Scully M.A., Farrell P.M., Cialfoni E. et al. Cystic fibrosis newborn screening: a model for neuromuscular disease screening? *Ann Neurol* 2014;77:189–97. DOI: 10.1002/ana.24316.
29. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
30. Ogino S., Wilson R.B. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 2002;111:477–500. DOI: 10.1007/s00439-002-0828-x.
31. D’Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71–81. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
32. Vilchis Z., Najera N., Pérez-Duran J. et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropaediatrics. *Am J Med Genet* 2014;164A(7):1702–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.36543.

Вклад авторов

И.В. Шаркова: сбор материала, обсуждение полученных данных, написание текста статьи;
Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: обсуждение полученных данных, корректирование текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova: collecting clinical data of patients, writing the article;
E.L. Dadali, S.S. Nikitin: discussing the data received, correcting the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Center of Medical Genetics. The study was retrospective.

Статья поступила: 12.10.2021. **Принята к публикации:** 16.11.2021.

Article submitted: 12.10.2021. **Accepted for publication:** 16.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-45-50



Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электромиографии и ультразвуковом исследовании нервно-мышечной системы

А.Ю. Смирнова¹, Д.С. Каньшина^{2,3}, Е.П. Богданова⁴, В.Г. Салтыкова⁵, М.В. Синкин⁶, С.С. Никитин⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22;

⁴ООО «ПолиКлиника»; Россия, 454100 Челябинск, ул. 40-летия Победы, 11;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁶ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская площадь, 3;

⁷ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дарья Сергеевна Каньшина dr.d.kanshina@gmail.com

Современная электродиагностика (ЭД) и ультразвуковое исследование нервно-мышечной системы диктуют необходимость использования унифицированной терминологии для нивелирования межэкспертной вариативности при описании результатов исследования и составления заключения в соответствии с международными критериями. Представлены результаты опроса специалистов, занимающихся клинической электромиографией, а также методология перевода последней версии англоязычного глоссария по электродиагностической медицине.

Целью публикации является популяризация использования современной номенклатуры среди профессионального сообщества.

Ассоциацией специалистов по клинической нейрофизиологии совместно с Обществом специалистов по нервно-мышечным болезням был проведен анонимный опрос по использованию наиболее распространенных терминов ЭД. Выполнен перевод последней англоязычной версии глоссария по ЭД и ультразвуковому исследованию нервно-мышечной системы с последующей редакцией и обсуждением экспертной группой. В опросе приняли участие 236 человек из 68 городов России и стран ближнего зарубежья. Результаты опроса продемонстрировали максимальную разобщенность, а также консерватизм в использовании терминов.

Номенклатура терминов ЭД впервые была составлена в 1980 г. Американской ассоциацией электромиографии и ЭД и в дальнейшем регулярно пересматривалась и дополнялась в соответствии с новыми данными. Унификация терминов необходима для стандартизации заключений, проведения мультицентровых исследований и научных публикаций.

Ключевые слова: электронейромиография, вызванные потенциалы, ультразвуковое исследование нервно-мышечной системы

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Каньшина Д.С., Богданова Е.П. и др. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электромиографии и ультразвуковом исследовании нервно-мышечной системы. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):45–50. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-45-50.

Russian-language dictionary of terms used in clinical electromyography and ultrasound examination of the neuromuscular system

A. Yu. Smirnova¹, D. S. Kanshina^{2,3}, E. P. Bogdanova⁴, V. G. Saltykova⁵, M. V. Sinkin⁶, S. S. Nikitin⁷

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

³Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia;

⁴"PolyClinic" LLC; 11 40-Ietiya Pobedy St., Chelyabinsk 454100, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁶Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care; 3 Sukharevskaya Ploshchad, 129090 Moscow, Russia;

⁷Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Darya Sergeevna Kanshina dr.d.kanshina@gmail.com

Modern electrodiagnostics (ED) and ultrasound examination of the neuromuscular system dictates the need to use unified terminology in order to avoid inter-expert variability in describing the results of the study and drawing up a conclusion in accordance with international criteria. The results of a survey of clinical electromyography specialists and the methodology of translation of the latest version of the English-language glossary on electrodiagnostic medicine are presented.

The purpose of the publication is to popularize the use of modern nomenclature among the professional community.

An anonymous survey was conducted on the use of the most common terms ED. The translation of the latest English-language version of the glossary on ED and ultrasound examination of the neuromuscular system was carried out, followed by editing and discussion by an expert group. 236 people from 68 cities of Russia and neighboring countries took part in the survey. The survey results demonstrated maximum disunity, as well as conservatism in the use of terms.

The nomenclature of ED terms was first compiled in 1980 by the American Association of Electromyography and Electrodiagnostics and subsequently regularly revised and supplemented in accordance with new data. The unification of terms is necessary for the standardization of conclusions, multicenter research and scientific publications.

Key words: electroneuromyography, evoked potentials, ultrasound examination of the neuromuscular system

For citation: Smirnova A.Yu., Kanshina D.S., Bogdanova E.P. et al. Russian-language dictionary of terms used in clinical electromyography and ultrasound examination of the neuromuscular system. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):45–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-45-50.

Введение

Современные технические и методические возможности анализа нейрофизиологических феноменов детализируют механизмы их генерации. Это не только позволяет уточнить сам термин, но и ужесточает требования по его использованию для предоставления результатов обследования и формирования клинического заключения. Узкие медицинские дисциплины постоянно дополняются и подкрепляются диагностическими и экспериментальными методами, которые также предлагают новые термины. В связи с этим объединенные профессиональные ассоциации постоянно пересматривают, уточняют и дополняют терминологию в публикуемых глоссариях по соответствующим дисциплинам. В Российской Федерации электродиагностикой занимаются специалисты функциональной диагностики — профессиональный стандарт специальности определяет навыки по проведению и интерпретации результатов электроэнцефалографии, электромиографии (ЭНМГ), метода вызванных потенциалов, интраоперационного нейромониторинга и ультразвукового исследования нервно-мышечной системы [1]. Однако, следуя мировой тенденции, перечисленные методы обследования часто используются практикующими неврологами, специализирующимися в области электродиагностической медицины.

Впервые унифицированный словарь терминов для описания электродиагностических исследований периферической нервной системы был представлен комитетом Американской ассоциации электромиографии и электродиагностики (American Association of Electromyography and Electrodiagnosis, AAEE) в 1980 г., затем был переведен на русский язык и в последующем претерпел несколько обновлений в соответствии с публикациями в зарубежной печати [2]. Сегодня вниманию специалистов предлагается очередной пересмотренный глоссарий, опубликованный в 2020 г. [3].

Для адаптации российских специалистов к общим тенденциям развития и изменения электродиагностической терминологии в диагностике нервно-мышечных болезней членам Общества нервно-мышечных болезней и Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии, а также всем заинтересованным лицам, интерпретирующим заключения и/или самостоятельно выполняющим электродиагностику и ультразвуковое исследование, было предложено пройти анонимный опрос по используемой терминологии. Основные 5 вопросов по использованию терминов предварялись 2 вопросами, определяющими место обучения электродиагностическим методам и настоящее место работы. Предлагалось выбрать 1 вариант ответа или предложить собственный (см. таблицу). При обработке

результатов некорректные и не связанные с темой опроса ответы не учитывались. Участники подготовки пересмотренной последней версии глоссария на русском языке в опросе участия не принимали.

Предложенные вопросы по электродиагностической терминологии

Proposed questions on electrodiagnostic terminology

№	Вопрос Question	Варианты ответа Answer options
1	Укажите город первичного обучения электронейромиографии Indicate where you received your primary electroneuromyography training	• Москва • Санкт-Петербург • Владимир/Иваново • Свой вариант • Moscow • Saint Petersburg • Vladimir/Ivanovo • Your own version
2	В каком городе Вы работаете? What city do you work in?	• Москва • Санкт-Петербург • Свой вариант ответа • Moscow • Saint Petersburg • Your own version
Как Вы называете или какую аббревиатуру используете при описании результатов электродиагностического исследования? What term or abbreviation do you use when describing the results of electrodiagnostic research?		
3	Потенциал действия мышцы, регистрируемый при электрической стимуляции иннервирующего ее двигательного нерва Muscle action potential recorded upon electrical stimulation of the motor nerve that innervates it	• М-ответ • Двигательный ответ • Моторный ответ • Суммарный потенциал действия мышцы • Свой вариант ответа • M-response • Motor response • Compound muscle action potential • Your own version
4	Ответ, регистрируемый с чувствительного нерва The response recorded from the sensory nerve	• Чувствительный ответ • Невральный ответ • Сенсорный ответ • Потенциал действия сенсорного нерва • S-ответ • Свой вариант ответа • Sensitive response • Neural response • Sensory response • Sensory nerve action potential • S-response • Your own version
5	Скорость распространения потенциала по нерву Conduction velocity of potential along the nerve	• Скорость проведения • СРВ • СПИ • Свой вариант ответа • Conduction velocity • SPI • CV • Your own version

6	Потенциал действия, регистрируемый с мышцы при антидромной электрической стимуляции нерва Action potential recorded from muscle during antidromic electrical nerve stimulation	• F-волна • F-ответ • F-рефлекс • Свой вариант ответа • F-wave • F-response • F-reflex • Your own version
7	Моносинаптический рефлекс, вызываемый стимуляцией большеберцового нерва в подколенной ямке и регистрируемый с трехглавой мышцы голени Monosynaptic reflex caused by stimulation of the tibial nerve in the popliteal fossa and recorded from the triceps muscle of the leg	• Н-волна • Н-ответ • Н-рефлекс • Свой вариант ответа • H-wave • H-response • H-reflex • Your own version

В опросе приняли участие 236 специалистов из 68 городов России, а также из стран ближнего зарубежья: Беларуси, Казахстана, Молдавии, Азербайджана, Украины, Армении, Таджикистана, Узбекистана.

Ответ о месте обучения дали все 236 человек; большинство прошли обучение в Москве (39,4 %), остальные практически в равных долях – во Владимире/Иваново (23,7 %), Санкт-Петербурге (16,9 %) и других городах РФ (20 %). Один респондент освоил методы ЭНМГ самостоятельно и в анализе не учитывался.

Ответы специалистов на вопросы по терминологии ЭНМГ распределились следующим образом:

1. Для обозначения потенциала действия мышцы при стимуляции нерва 78 % используют термин «М-ответ», 17 % – «моторный ответ», 3,8 % – «суммарный потенциал действия мышцы» (рис. 1). Примечателен тот факт, что ни один из ответивших не использует в работе термин «М-волна», уже предложенный в ранее опубликованной версии словаря терминов [4].

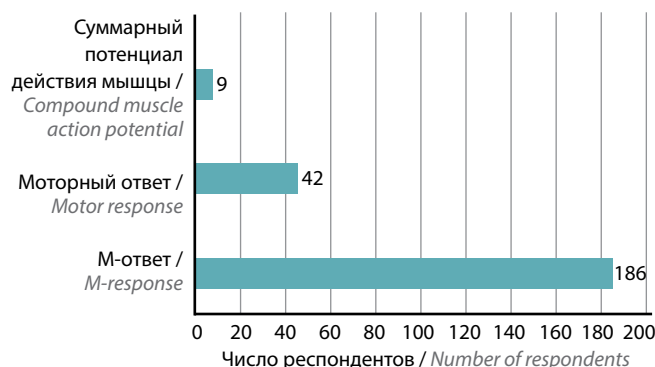


Рис. 1. Термины, используемые для обозначения потенциала действия мышцы при электрической стимуляции соответствующего нерва

Fig. 1. Terms used to refer to muscle action potential of a muscle upon electrical stimulation of the corresponding nerve



Рис. 2. Термины, используемые для обозначения ответа, регистрируемого с чувствительного нерва

Fig. 2. Terms used to refer to the response recorded from the sensory nerve

2. Ответ, регистрируемый с чувствительного нерва, 56 % специалистов называют сенсорным ответом, 20,8 % — потенциалом действия сенсорного нерва, а 19,5 % респондентов используют термин «S-ответ». Ряд специалистов указали еще 4 следующих варианта: «чувствительный ответ», «сенсорный невралгический потенциал», «невралгический ответ», «потенциал действия чувствительного нерва». Один специалист выбрал больше 1 варианта ответа и в анализе не учитывался (рис. 2). Ни один из ответивших не использовал рекомендованный ранее опубликованной версией глоссария термин «суммарный потенциал действия сенсорного нерва».

3. Для обозначения скорости распространения потенциала по нерву 53 % специалистов используют аббревиатуру «СРВ», 23,7 % — «СПИ», 21,6 % — термин «скорость проведения», 3 специалиста в качестве вариантов ответа выбрали термины «скорость распространения возбуждения по моторным/сенсорным волокнам», «скорость проведения» (рис. 3).

Следует отметить, что последний вариант глоссария трактовал использование термина «скорость проведения» с указанием типа исследуемых волокон как приоритетное в стимуляционных пробах.

4. Потенциал действия, регистрируемый с мышцы при антидромной электрической стимуляции нерва, подавляющее число специалистов (90,3 %) называют F-волной, остальные используют термины «F-ответ», «F-рефлекс» и «поздний ответ». Выбор респондентов совпал с рекомендованным к использованию текущим глоссарием термином, являющимся одним из «поздних феноменов», в названии

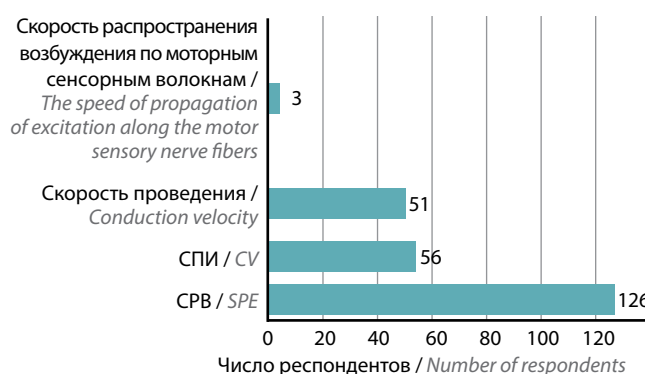


Рис. 3. Термины, используемые для обозначения скорости распространения потенциала по нерву

Fig. 3. Terms used to indicate the conduction velocity of a potential along a nerve

которого исторически сохранена буква F — в связи с первоначальной регистрацией этого потенциала с мышц стоп.

5. Моносинаптический рефлекс в ответ на стимуляцию большеберцового нерва в подколенной ямке с отведением с трехглавой мышцы голени большинство называют H-рефлексом (88,6 %), но также встречалось использование термина «H-ответ» (7,2 %). Только 4,2 % используют рекомендованный ранее термин «H-волна».

Ни на один из предложенных 5 вопросов по терминологии не было дано единогласного ответа. Более того, для обозначения некоторых параметров, например ответа с чувствительного нерва, показано максимальное разногласие в использовании термина, а единодушие наблюдалось в отношении термина, обозначающего потенциал действия мышцы, возникающий при электрической стимуляции нерва посредством антидромной активации мотонейронов.

Таким образом, опрос по использованию самых простых и распространенных терминов электродиагностики выявил разногласия в употреблении основных терминов среди практикующих специалистов, которые используются при написании заключения и профессиональном общении. Это может свидетельствовать о том, что существуют привычные стереотипы и нежелание их менять, а также не исключается, что специалисты не следят за общемировыми тенденциями в изменении терминологии.

Методология пересмотра перевода и редактирования предыдущей версии словаря терминов электронейромиографии

После получения официального разрешения от правообладателя англоязычной версии глоссария терминов по электродиагностике и ультразвуковому исследованию¹ был сделан перевод, сопоставление/

¹Право на перевод на русский язык глоссария EMG/NLG/US (Dengler et al. AANEM–IFCN глоссарий терминов нейромускулярной электрофизиологии и ультразвукового исследования. Clin Neurophysiol 2020;131:1662–3) настоящим предоставляется Обществу специалистов по нервно-мышечным болезням (Москва, Россия) (проф. Ульф Цимманн, главный редактор Clin Neurophysiol).

редактирование последней русскоязычной версии словаря. Работа проводилась специалистами в области клинической нейрофизиологии, неврологии и ультразвуковой диагностики, имеющими достаточный опыт применения ЭНМГ, метода вызванных потенциалов, ультразвукового исследования нервно-мышечной системы.

Окончательно редактирование формулировок глоссария проводилось экспертной группой, после чего подготовленный текст был представлен членам Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии, Общества специалистов по нервно-мышечным болезням, Российской ассоциации специалистов по функциональной диагностике и всем заинтересованным лицам для обсуждения. Высказанные замечания и предложения были обсуждены и после достижения единодушного мнения внесены в русскоязычный текст.

Пересмотренная русскоязычная версия представлена в формате глоссария AANEM 2020 г.: англоязычный термин, перевод и определение на русском языке. Ряд устойчивых общепринятых словосочетаний и аббревиатур сохранены на английском языке и сопровождаются русскоязычными определениями.

Обсуждение

В 1980 г. комитетом AAEE был опубликован первый полный перечень терминов, используемых в клинической электромиографии [2]. В связи с бурным развитием компьютеризации и математических способов обработки сигнала в 1987 г. произошло изменение названия Ассоциации на «Американская ассоциация электродиагностической медицины» (American Association of Electrodiagnostic Medicine, AAEM), и перечень используемых терминов был обновлен [5]. С 1994 г. в составе ассоциации действует Номенклатурный комитет, задачей которого является внесение регулярных уточнений и обновлений глоссария. В 2001 г. в обновленную версию добавили более 150 новых терминов, а 15 терминов были признаны устаревшими и удалены из употребления [6], что нашло отражение в русскоязычной версии 2001 г., которая в последующем переиздавалась несколько раз [4]. С целью нивелирования различий в номенклатуре, используемой в США и Европе, а также в связи с активным внедрением в диагностический процесс ультразвукового исследования нервно-мышечной системы в 2015 г. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) и International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) совместно опубликовали глоссарий терминов, применяемых в электродиагностической и ультразвуковой медицине [7]. Кроме того, были обновлены некоторые анатомические термины в соответствии с их современной классификацией.

Очередной пересмотр номенклатуры терминов AANEM и IFCN был опубликован в 2020 г. [3]. Для

специалистов был составлен полный глоссарий, охватывающий все области стимуляционной и игольчатой миографии, метода вызванных потенциалов и ультразвукового исследования нервно-мышечной системы. Именно эта версия сегодня является основным согласованным терминологическим справочником, рекомендуемым для использования в клинической практике и при подготовке специалистов по электродиагностической медицине и ультразвуковому исследованию во всем мире. Регулярный пересмотр терминологии направлен на унификацию клинического понимания исследуемых параметров, снижение межэкспертной вариативности интерпретации результатов. Это позволяет избежать проблем междисциплинарного взаимодействия с врачами других специальностей.

Дебаты в профессиональном сообществе возникли на этапе обновления наиболее часто используемых терминов. Позволим себе рассмотреть несколько вариантов использования устаревших терминов, ранее исключенных или уточненных по версии международного глоссария. Самым ярким примером является термин «М-ответ» (укороченная версия синонима суммарного потенциала действия мышц, от англ. СМАР — compound muscle action potential), который уже больше 10 лет в среде профессионалов, независимо от их языковой принадлежности, заменен на «М-волна». Наряду с рекомендованными глоссарием терминами «скорость проведения», «моторный вызванный потенциал» в заключениях и статьях продолжают встречаться термины «скорость проведения потенциала действия», «скорость распространения возбуждения (или импульса)» и «вызванный моторный ответ». До сих пор не встретило понимания введение термина «зубчатый потенциал» для описания потенциалов, кривые которых несколько раз меняют направление без пересечения изолинии, вместо укороченного термина «псевдополифазный потенциал», который на самом деле не отражает патофизиологии и механизма формирования этого феномена. Обсуждая термин «зубчатый потенциал», следует отметить, что основанием для изменения термина явилось использование для анализа математического аппарата с обработкой «поворотов кривой» (или турнов), а не «фаз».

Унификация терминологии необходима как для стандартизации заключений электродиагностических исследований в клинической практике, так и для составления баз данных, проведения многоцентровых исследований, оформления научных публикаций.

Заключение

Предложение использовать в ежедневной практике пересмотренный русскоязычный вариант словаря терминов по электродиагностике и ультразвуковому исследованию периферических нервов и мышц, в обсуждении которого приняли участие все желающие специалисты, направлено на улучшение качества составления заключений по ЭНМГ, методу вызванных

потенциалов, ультразвуковому исследованию нервно-мышечной системы для всех врачей, деятельность которых связана с нервно-мышечной патологией и общей неврологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 11 марта 2019 г. № 138н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач функциональной диагностики». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 11, 2019 No. 138n "On the approval of the professional standard "Physician of functional diagnostics". (In Russ.)].
2. Caruso G., Eisen A., Stalberg E. et al. Clinical EMG and glossary of terms most commonly used by clinical electromyographers. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology Editors. EEG 1999;52(Suppl):189–93.
3. Dengler R., de Carvalho M., Shahrizaila N. et al. AANEM–IFCN Glossary of Terms in Neuromuscular Electrodiagnostic Medicine and Ultrasound. Clin Neurophysiol 2020;131(7):1662–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.014.
4. Никитин С.С., Команцев В.П., Куренков А.Л. Англо-русский толковый словарь наиболее употребительных нейрофизиологических терминов. Нервно-мышечные болезни 2013;(1–4). [Nikitin S.S., Komantsev V.P., Kurenkov A.L. An English-Russian explanatory dictionary of the most commonly used neurophysiological terms. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases 2013;(1–4). (In Russ.)].
5. Nomenclature Committee. AAEE glossary of terms in clinical electromyography. Muscle Nerve 1987;10(8 Suppl):G1–60.
6. Phillips L.H., Litchy W.J., Auger R.G. et al. AAEM Glossary of Terms in Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve 2001;10(Suppl). DOI: 10.1016/B978-1-56053-433-4.50038-9.
7. Caruso G., Eisen A., Stalberg E. et al. Hopf Clinical EMG and glossary of terms most commonly used by clinical electromyographers. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroenceph Clin Neurophysiol 1999;52(Suppl):189–98.

Благодарность. Выражаем благодарность принимавшим участие в переводе и подготовке русифицированной версии глоссария терминов по электродиагностической медицине: Александрову Н.Ю., Александровой Т.А., Барановой Е.А., Булановой С.В., Войтенкову В.Б., Гильвановой О.В., Елисеевой А.А., Ельшиной О.Д., Ишмановой С.А., Конькову Н.А., Козленку А.В., Красильникову А.В., Кулагину П.А., Николаеву С.Г., Посохиной О.В., Селиверстовой Е.Г., Фадеевой Ю.В., а также приславшим свои предложения о предложенных формулировках и участвовавшим в on-line обсуждении.

Acknowledgment. Thanks to those who took part in the translation and preparation of the Russified version of the glossary of terms in electrodiagnostic medicine: Alexandrov N.Yu., Alexandrova T.A., Baranova E.A., Bulanova S.V., Voitenkov V.B., Gilvanova O.V., Eliseeva A.A., Elshina O.D., Ishmanova S.A., Konkov N.A., Kozlenka A.V., Krasilnikova A.V., Kulagin P.A., Nikolaeva S.G., Posokhina O.V., Seliverstova E.G., Fadeeva Yu.V., as well as those who sent their proposals on the proposed formulations and participated in the on-line discussion.

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова, Е.П. Богданова: написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;
 Д.С. Каньшина, С.С. Никитин: написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи, утверждение рукописи к публикации;
 В.Г. Салтыкова: проверка интеллектуального содержания статьи, утверждение рукописи к публикации;
 М.В. Синкин: написание текста рукописи, утверждение рукописи к публикации.

Authors' contributions

A.Y. Smirnova, E.P. Bogdanova: article's conception, article writing, verification of critically important intellectual content;
 D.S. Kanchina, S.S. Nikitin: article's conception; article writing, verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication;
 V.G. Saltykova: verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication;
 M.V. Sinkin: article writing, approval of the article before publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Синкин / M.V. Sinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>
 А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-0076-2593>
 Е.П. Богданова / E.P. Bogdanova: <https://orcid.org/0000-0001-8052>
 В.Г. Салтыкова / V.G. Saltykova: <https://orcid.org/0000-0003-3879-6457>
 Д.С. Каньшина / D.S. Kanchina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.10.2021. **Принята к публикации:** 22.11.2021.
Article submitted: 12.10.2021. **Accepted for publication:** 22.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-51-63



Новая мутация в гене *TRIP4*, ассоциированная с фенотипом врожденной мышечной дистрофии типа Давиньон–Шове (клинический случай)

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, М.Ю. Шорина¹, И.Ф. Деменьшин¹, Г.Г. Прокопьев¹, И.В. Канивец³, В.С. Сухоруков⁴, П.Л. Ануфриев⁴, Т.И. Баранич^{2,4}, А.А. Козина², А.Г. Притыко^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

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

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5.

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Татьяна Викторовна Кожанова vkozhanov@bk.ru

Врожденные мышечные дистрофии и врожденные миопатии представляют собой гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний, приводящих к гипотонии, прогрессирующей мышечной слабости и дистрофическим или структурным признакам при мышечной биопсии. В настоящее время описано 34 гена, связанных с врожденной мышечной дистрофией. Впервые в России представляется клинический случай редкой формы врожденной мышечной дистрофии, обусловленной гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*, у пациента с дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, неврологической симптоматикой, мышечной гипотонией, множественными врожденными пороками развития опорно-двигательной системы. В результате проведенного полноэкзомного секвенирования выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*. Выявление генетической причины редкой формы нервно-мышечного заболевания важно для определения тактики ведения пациента и медико-генетического консультирования семьи, а также уточнения патогенеза редкой патологии.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, ген *TRIP4*, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, контрактуры

Для цитирования: Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Новая мутация в гене *TRIP4*, ассоциированная с фенотипом врожденной мышечной дистрофии типа Давиньон–Шове (клинический случай). Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):51–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-51-63.

New mutation in the *TRIP4* gene associated with congenital muscular dystrophy Davignon–Chauveau type (clinical case)

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Mescheryakova¹, M. Yu. Shorina¹, I.F. Demenshin¹, G.G. Prokopiev¹, I.V. Kanivets³, V.S. Suchorukov⁴, P.L. Anufriev⁴, T.I. Baranich^{2,4}, A.A. Kozina², A.G. Prityko^{1,2}

¹St. Luka's Clinical Research Center for Children; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

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

³Genomed; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, 115093 Moscow, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, 125367 Moscow, Russia

Contacts: Tatyana Viktorovna Kozhanova vkozhanov@bk.ru

Congenital muscular dystrophies are heterogeneous groups of neuromuscular diseases leading to hypotonia, progressive muscle weakness and dystrophic or structural signs in muscle biopsy. At the present time, 34 genes associated with congenital

muscular dystrophy have been described. The clinical case of a rare form of congenital muscular dystrophia associated with a homozygous mutation in the *TRIP4* gene in a patient with respiratory failure requiring respiratory support, neurological symptoms, muscular hypotonia, and multiple congenital malformations of skeletal system is presented for the first time in Russia. The undescribed pathogenic homozygous variant of the nucleotide sequence in the *TRIP4* gene (chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2 exon, NM_016213.4) was detected by whole exome sequencing. The mutation in the *TRIP4* gene was validated by Sanger sequencing in a child and its origin was investigated. The mother and father of the girl are carriers of the heterozygous variant in the *TRIP4* gene. Identification of the genetic cause of a rare form of neuromuscular disease is important for determining the tactics of patient management and medical and genetic counseling of the family, as well as clarifying the pathogenesis of a rare pathology.

Key words: congenital muscular dystrophy, *TRIP4* gene, muscle hypotonia, respiratory failure, contractures

For citation: Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I. et al. New mutation in the *TRIP4* gene associated with congenital muscular dystrophy Davignon–Chauveau type (clinical case). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):51–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-51-63.

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) и врожденные миопатии (ВМ) — генетически гетерогенные группы врожденных мышечных болезней с ранним началом [1, 2]. Общими клиническими проявлениями заболеваний являются начало, как правило, в 1-й год жизни, отставание моторного развития, медленно прогрессирующая мышечная слабость, приводящая к нарушению или отсутствию движений, скелетные деформации и, в некоторых случаях, дыхательная недостаточность и/или поражение сердца, которые приводят к ранней смерти [2]. В настоящее время отсутствует патогенетическая терапия ВМД и ВМ. Гистологическая картина биоптата мышечной ткани при ВМД характеризуется дистрофическими изменениями (небольшие круглые волокна, выраженное увеличение эндомизимальной соединительной ткани и, реже, некротизированные мышечные волокна) без гистологических признаков другого заболевания [3]. В отличие от ВМД, для ВМ характерны относительная сохранность мышечных волокон с наличием специфических структурных изменений и отсутствие разрастания соединительной ткани [4]. При ВМ в мышечных волокнах присутствуют множественные мелкие очаги саркомерной дезорганизации и истощения митохондрий (так называемые мини-стержни) [5, 6]. Среди описанных изменений могут быть немалиновые тельца, центральные ядра, «стержневые» структуры (центральные стержни, мини-стержни, множественные стержни) и периферические (субсарколемные) аномальные скопления миофибрилл в форме полумесяца, называемые колпачками, которые лежат в основе диагностики «кэп»-миопатии [7].

Большинство форм ВМД наследуются аутосомно-рецессивно и связаны со структурными дефектами или нарушением гликозилирования внеклеточных или сарколемных мембранных белков (таких как коллаген VI, ламинин альфа-2 или альфа-дистрогликан), которые приводят к изменению трансмембранной связи между внеклеточным матриксом и цитоскелетом [3, 8]. Редкая, аутосомно-доминантная форма ВМ обусловлена мутациями в ламине A/C, промежуточ-

ном филаменте ядерной оболочки, кодируемом геном *LMNA* [9].

Типы наследования ВМ более неоднородны, но в соответствии с их гистологическими проявлениями патофизиологические механизмы, как правило, затрагивают внутриклеточные белки. Подавляющее большинство генетически доказанных форм ВМ ассоциированы с мутациями в генах, которые кодируют сократительные, строительные или регуляторные компоненты саркомера, участвующие в генерации миофибрилл (такие как альфа-актин, небулин, миозин, тропомиозин, тропонин или титин) [10, 11], или белки, первично или вторично участвующие в возбуждении и сокращении (рианодиновый рецептор RyR1 [12], Stac3 [13, 14]), и фосфатазы фосфоинозита, участвующие в ремоделировании мембраны [15, 16]. Несмотря на прогресс в идентификации генетических основ ВМД и ВМ, у значительной доли пострадавших семей не выявлены дефекты известных генов, и они остаются генетически неохарактеризованными. Например, в случае фенотипически и генетически гетерогенной аутосомно-рецессивной формы ВМ — многостержневой болезни (МСБ) [6, 17, 18].

Классический и наиболее распространенный фенотип МСБ характеризуется аксиальной мышечной слабостью, ригидностью позвоночника, сколиозом и ранней дыхательной недостаточностью и обусловлен мутациями в гене *SEPN1*, кодирующем селенопротеин N, антиоксидантный фермент эндоплазматического ретикулаума [19].

Мутации в генах *RYR1* или *TTN* также могут быть причиной МСБ [18, 20], в то время как изменения в *MYH7*, *DOK7*, *MEGF10* или *CCDC78* были описаны при министержневой миопатии только в нескольких семьях [21–24]. В целом до 40 % случаев стержневой миопатии [25] остаются генетически неохарактеризованными. У части пациентов с клиническими проявлениями ВМД (проксимальная слабость, гипермобильность суставов, контрактуры сгибателей пальцев и кожные аномалии (кератоз, гиперэластичность и гипертрофия рубцов)) мутации в генах, кодирующих

коллаген VI (COL6A1, COL6A2 или COL6A3), фукутин, мерозин и др., не обнаружены [26–29]. При редкой форме ВМ, «кэп»-миопатии, только у 5 пациентов были найдены мутации в генах *TRPM2*, *TRPM3* и *ACTA1* [7, 30]. Вследствие этого генетическая диагностика и консультирование не всегда возможны для пораженных семей, а патомеханизмы, вовлеченные в данные заболевания, далеко не полностью понятны.

В данной статье представляется клинический случай редкой формы ВМД, ассоциированной с мутацией в гене *TRIP4*, приводящей к истощению транскрипционного коактиватора ASC-1. Исследования *ex vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что отсутствие ASC-1 приводит к значительным дефектам в росте миотуб.

Клинический случай

В отделении реанимации и интенсивной терапии с палатами для новорожденных детей наблюдалась пациентка в возрасте 2 мес. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с ангиной с подъемом температуры до фебрильных значений в I триместре у матери 19 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (миома матки), от 1-х оперативных родов в 39 нед (безводный период — 1 сут) с высоким боковым разрывом плодного пузыря. Воды светлые. У отца в 1-м браке здоровый сын.

Девочка больна с рождения. Состояние ребенка в родильном доме: извлечена живая доношенная девочка, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов, масса тела — 3100 г, рост — 50 см. Состояние при рождении тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения за счет церебральной депрессии. При рождении выявлены множественные врожденные пороки развития опорно-двигательной системы (контрактуры и деформации), артрогрипоз. После рождения пациентка интубирована, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ)/SIMV. Со 2-х суток жизни отмечена отрицательная динамика за счет нарастания дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Респираторная поддержка ИВЛ/HFO. На 3-и сутки ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения. По клиничко-лабораторным данным диагностирована врожденная пневмония. Желтуха прошла к 8-м суткам жизни. Отечный синдром купирован к 9-м суткам жизни.

По данным рентгенографии черепа в 2 проекциях выявлены кефалогематома правой теменной кости, расхождение венечного шва в верхнем отделе. С учетом кефалогематомы правой теменной кости выполнена серия рентгенограмм костей черепа, травматические костные повреждения не определялись. Диагностирован краниостеноз. Пациентка была консультирована нейрохирургом, рекомендовано решить вопрос о пункции кефалогематомы после 10-х суток жизни. По данным нейросонографии патологии не выявлено. При эхокардиографии выявлены

открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка.

Для дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии с палатами для новорожденных ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».

На момент осмотра ребенок в сознании (GCS 13 = E4V4M5 по шкале Глазго). На осмотр реагирует мимикой и двигательной активацией, глаза открывает спонтанно, взор не фиксирует. Ребенок интубирован оротрахеально. Реакция на трубку умеренно выражена. Окружность головы 34 см, большой родничок 2,0 × 2,0 см на уровне кости. Справа в теменно-затылочной области пальпируется мягкотканное образование диаметром 9 × 4 мм с краевой оксификацией. При пальпации — флюктуация и эмоциональный эквивалент болевой реакции в виде гримасы плача. Зрачки D = S. Фотореакция сохранена. Движение глазных яблок содружественное; V — нижняя челюсть плотно примыкает к верхней; IX, X — глоточные, небные рефлексы вызываются с задержкой; кашлевой рефлекс вызывается. Мышечная дистония: на фоне мышечной гипотонии повышение тонуса в разгибателях конечностей. Руки выпрямлены вдоль туловища, на правой кисти — лангета. Ноги согнуты в коленных суставах, разогнуты в тазобедренных и разведены в стороны, стопы в умеренном тыльном сгибании. Коленные рефлексы вызываются, но быстро истощаются. Безусловные рефлексы новорожденного: защитный хорошо выражен, поисковый, ладонно-ротовой, хватательный; рефлексы Переса, Галанта симметричные средней живости. Отсутствует сосательный рефлекс. Рефлексы опоры и автоматической походки и Бауэра не исследованы; симметричный живой рефлекс Бабинского.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечены признаки наружной гидроцефалии, регионарной вентрикуломегалии. При проведении ультразвукового исследования тазобедренных суставов выявлены задержка созревания тазобедренных суставов с обеих сторон и дисплазия слева. Видеоэлектронцефалографический мониторинг не выявил эпилептической активности. Заключение кардиолога: синусовая тахикардия, вторичная миокардиодистрофия. Заключение офтальмолога: органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. При фиброларингоскопии выявлены парез надгортанника справа, грануляция голосовой складки слева. Заключение травматолога: множественные контрактуры суставов конечностей, дисплазия тазобедренных суставов. Уровень креатинфосфокиназы при поступлении — 29,8 Ед/л, через 2 мес — 47 Ед/л; уровень креатинфосфокиназы-MB — 33,1 Ед/л (норма до 295 Ед/л у детей до 6 мес).

С учетом анамнеза, тяжести состояния и статуса ребенка, наличия множественных врожденных пороков развития ребенок был консультирован врачом-генетиком.

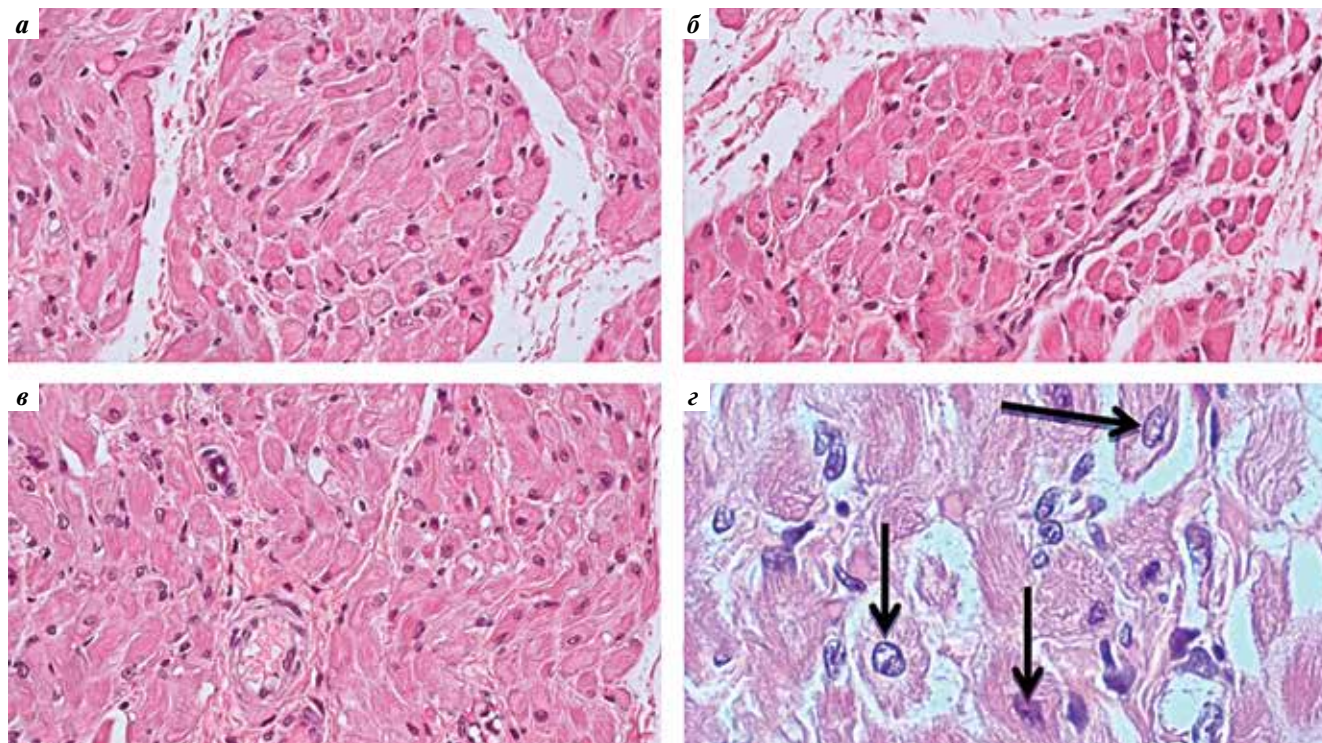
Фенотипические особенности: ограничение ротации в правой и левой руке, недоразвитие плечевого пояса, ограничение сгибания рук в локтевых суставах, контрактуры в локтевых, коленных и тазобедренных суставах. Низко посаженные ушные раковины, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое небо, краниостеноз, плагиоцефалия. В области лопатки определяется мягкотканное образование (фибромиома). В период бодрствования ребенок переводится на самостоятельное дыхание, но при засыпании сатурация снижается и параметры ИВЛ ужесточаются (ИВЛ с повышением давления на вдохе и увеличением концентрации кислорода в дыхательной смеси). Заключение: множественные врожденные пороки развития. Синдром фетальной акинезии. Нейрогенный артрогрипоз.

С учетом неэффективности дыхания пациентки преимущественно во сне проведен поиск мутаций в гене *RHOX2B* для исключения синдрома центральной врожденной гиповентиляции в лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», обнаружено нормальное число копий *GCN* — повторов в гене *RHOX2B*. Последующее полноэкзомное секвенирование в лаборатории ООО «Геномед» выявило ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном

состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (*chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4*). Мутации в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии описаны у пациентов с ВМД типа Давиньон—Шове и спинальной мышечной атрофией (СМА) с врожденными переломами костей (*muscular dystrophy, congenital, Davignon—Chauveau type (MIM: 617066; ORPHA: 486815), spinal muscular atrophy with congenital bone fractures 1 (MIM: 616866; ORPHA: 486811)*) с аутомно-рецессивным типом наследования. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке *gnomAD* составляет 0,002 % (*rs553667435*). После получения информированного согласия родителей мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*.

На основании результатов генетического исследования ребенку выставлен диагноз ВМД типа Давиньон—Шове, ассоциированной с гомозиготной мутацией в гене *TRIP4* (*MIM: 617066; ORPHA: 486815*).

Ребенок умер в возрасте 6 мес вследствие полиорганной недостаточности. Патолого-анатомический диагноз: код по МКБ — G71.0. Основное заболевание: ВМД типа Давиньон—Шове, вероятно, ассоциированная с мутацией в гене *TRIP4*: вялый тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный



Посмертное гистологическое исследование мышечной ткани. Мышечная ткань диафрагмы, окраска гематоксилином и эозином: а–в — $\times 100$; г — $\times 400$. Характерные для миодистрофии изменения (некрозы мышечных волокон, разрастание соединительной ткани эндомизия) не выражены. Большое число мышечных волокон характеризуются наличием центральных ядер (указаны стрелками).
 Postmortem histological examination of muscle tissue. Muscle tissue of the diaphragm, stained with hematoxylin and eosin: а–в — $\times 100$; г — $\times 400$. Changes characteristic of myodystrophy (necrosis of muscle fibers, proliferation of connective tissue endomysium) are not expressed. A large number of muscle fibers are characterized by the presence of central nuclei (arrows)

синдром, дисфагия смешанного генеза, синдром фетальной акинезии, нейрогенный артрогрипоз (по клиническим данным), дистрофические изменения скелетных мышц.

Проведена посмертная световая микроскопия поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани (диафрагма) и спинного мозга (парафиновые срезы: окраска гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, PAS). Мышечная ткань: признаки мышечной дистрофии (некротические изменения мышечных волокон, их замещение соединительной тканью, расширение эндомизия) не выражены. Признаки воспалительных изменений (лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация эндомизия, перифасцикулярная атрофия) не выражены. Большая часть мышечных волокон значительно различаются по своим диаметрам и имеют признаки выраженной незрелости (включая стадию миотубов) и центрально расположенные ядра (см. рисунок). В срезах спинного мозга выявляются умеренные спонгиозные изменения белого вещества. В сером веществе, особенно в задних рогах, — расширение перикеллолярных пространств с деформацией части нейронов, хроматоллизом и цитоллизом некоторых клеток. Определяются венозно-капиллярный эритростаз и тромбообразование.

Заключение: выражены признаки центральной ядерной миопатии. Диффузный отек участка спинного мозга на фоне расстройства гемоциркуляции. Признаки, характерные для спинальной амиотрофии, отсутствуют.

Обсуждение

Врожденные мышечные дистрофии и ВМ представляют собой гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний, приводящих к гипотонии, прогрессирующей мышечной слабости и дистрофическим или структурным признакам при мышечной биопсии. В большинстве случаев ВМД возникают в результате разрушения мышечных волокон и замещения их соединительной тканью [31]. Напротив, ВМ вызваны аномалиями сократительного матрикса или структур, поддерживающих эффективную связь между возбуждением и сокращением, включая Т-трубочки, саркоплазматический ретикулум и др. Исторически ВМД и ВМ диагностировались на основании характерных клинических особенностей и гистопатологических признаков, однако с увеличением доступности генетической диагностики стало ясно, что данная группа заболеваний является клинически и генетически чрезвычайно гетерогенной [32].

В дополнение к оценке широкого фенотипического спектра ВМД и ВМ улучшение генетического тестирования привело к открытию большого числа новых генов, связанных с ВМД и фенотипами ВМ. В настоящее время описано 34 гена, связанных с ВМД, и 35 генов, связанных с ВМ [33]. ВМД сопровождаются гипотонией и прогрессирующей слабостью мышц, задержкой двигательного развития. Часто на фоне ВМД развиваются контрактуры, нарушения со стороны

органов зрения и центральной нервной системы. Данные о молекулярно-генетических основах ВМД позволили составить классификацию патологий. Исходя из генетического и биохимического дефекта, выделяют следующие группы ВМД:

- обусловленные дефектами структурных протеинов (ВМД Ульриха, Бетлема, мерозин-дефицитная форма, интегрин-дефицитная, с буллезным эпидермоллизом, с гипермобильностью суставов);
- связанные с дефектами гликозилирования (синдром Уокера—Варбурга, цереброокулярная миодистрофия, ВМД Фукуямы, ВМД с гипертрофией мышц, с аномальным гликозилированием альфа-дистрогликана и тяжелой умственной отсталостью, с псевдогипертрофией, макроглоссией и дыхательной недостаточностью);
- вызванные дефектами белков эндоплазматического ретикулума и ядра (синдром ригидного позвоночника, LMNA-дефицитная ВМД);
- прочие формы (ВМД с нарушением структуры митохондрий и т.д.).

В данной статье представлен клинический случай редкой формы врожденного мышечного заболевания, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*.

Ген *TRIP4* состоит из 67,5 т. п. н., содержит 13 экзонов и кодирует 65 кДа белок ASC-1 (активирующий сигнал коинтегратор-1), малоизвестный коактиватор транскрипции. Белок ASC-1 является регулятором миогенеза, влияющим на рост миотубов. Сообщалось, что *TRIP4* выражен повсеместно, но до недавнего времени никогда не упоминалось о его связи с развитием скелетных мышц или их функциями. Чтобы прояснить эту потенциально новую роль белка ASC-1, L. Davignon и соавт. (2016) сначала проанализировали с помощью вестерн-блоттинга профиль экспрессии ASC-1 во взрослых тканях мышц, включая различные скелетные мышцы [1]. Белок ASC-1 экспрессировался в 10 раз ниже во всех мышцах аксиальной группы (паравертебральных мышцах, диафрагме) по сравнению с мышцами конечностей. Это распределение согласуется с клиническим фенотипом описанных пациентов [1].

В настоящее время в мире описаны 4 пациента с ВМД типа Давиньон—Шове (см. таблицу).

У описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов был выявлен вариант нуклеотидной последовательности, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (с.950G>A (NM_016213.4), p.W297Ter), локализованный в 7-м экзоне гена [1]. Вариант был выявлен в гомозиготном состоянии у всех 4 пациентов, в гетерозиготном состоянии — у их родителей. Авторы подчеркнули, что морфологическая картина мышечных изменений включает признаки как ВМ, так и ВМД.

В нашем случае выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179,

Клиническая характеристика пациентов с врожденной мышечной дистрофией типа Давиньон—Шове [1]

Clinical characteristics of patients with congenital muscular dystrophy Davignon—Chauveau [1]

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Перинатальный период Perinatal signs	Раннее моторное развитие Early motor development	Максимальная двигательная способность Maximum motor ability	Оценка двигательной способности Evolution of motor performance	Сколиоз Scoliosis	Ригидный позвоночник Rigid spine
Муж., 20 лет Male, 20 years	Острая гипоксия плода, оценка по шкале Апгар 6/8. Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях, питание через назогастральный зонд в первые 2 года, вентиляционная поддержка Acute fetal hypoxia (DIP2), APGAR 6/8. Neonatal hypotonia (>axial), poor limb antigravity movements, intermittent NG feeding in the first 2 years, neonatal ventilatory assistance	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	В 14 лет: стоит без поддержки, делает несколько шагов в помещении с ходоком, ест самостоятельно At 14 years: Standing unsupported, walking a few steps indoors with a walker, eating alone	Улучшение до 14 лет, медленно прогрессирующее развитие после этого. С 15 лет в инвалидной коляске Improving until age 14 years, slowly progressive afterwards. WCB at 15 years	+++ С 8 лет. Артродез в 15 лет From age 8 years. Arthrodesis at 15 years	++
Жен., 9 лет Fem, 9 years	Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях Neonatal hypotonia (>axial), poor limb antigravity movements	Задержка моторного развития (пошла без поддержки в 4 года) Delayed motor milestones (walked unsupported at 4 years)	В 7 лет: ходит без поддержки >50 мес (ковыляющая походка), может поднять стул с трудом At 7 years: walking unsupported >50 months (waddling gait), could raise from a chair with difficulties	Улучшение до 7 лет, затем стабильное или медленно прогрессирующее развитие. С 11 лет в инвалидной коляске Improving until age 7 years, then stable or slowly progressive, WCB at 11 years	++ С 9 лет. Артродез в 12 лет From age 9 years. Arthrodesis at 12 years	++
Жен., 16 мес Fem, 16 months	Гидрамнион, дистония плеча с поражением левого плечевого сплетения, оценка по шкале Апгар 3/5/7. Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях, слабый крик, слабое глотание, питание через назогастральный зонд в возрасте 7 мес Hydramnios, shoulder dystocia with left brachial plexus lesion, APGAR 3/5/7. Neonatal hypotonia (>axial), poor antigravity movements, weak cry, poor deglutition, transient NG feeding at age 7 months	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Плохой контроль головы в 8 мес, частичная антигравитация движений конечностей, сидит с поддержкой Poor head control at 8 months, partial limb antigravity movements, sitting with support	Стабильное Stable	— — В 6 мес At 6 months	—
Жен., 5 лет Fem, 5 years	Неонатальная гипотония, трудности в питании, респираторные нарушения, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастростома Neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory difficulties, gastroesophageal reflux, gastrectomy	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Частично переворачивается, сидит без поддержки, ползет по ягодицам в 10 лет Partially rolls over, sits without support, crawls on her buttocks at 10 years	Стабильное Stable	+++ Со школьного возраста, прогрессирующий From school age, progressive	—

Респираторная поддержка Respiratory involvement	Контрактуры суставов Joint contractures	Гипермобильность суставов Joint hyperlaxity	Кожный фенотип Skin phenotype	Дисморфические особенности Dysmorphic features	Другое Other
С рождения. Ночная вентиляция с 11 мес. Частые респираторные инфекции с 2 мес, профилактическая терапия антибиотиками. Трахеотомия в 17 мес. Вентируется 23/24 ч в 20 лет From birth. Night ventilation from 11 months Frequent respiratory infections from 2 months, prophylactic antibiotic treatment Tracheotomy at 17 months Ventilated 23/24 h at 20 years old	Мягкие. После 14 лет. Бедренные и голеностопные суставы After age 14 years. Hips, ankles	++	+++	Воронкообразная грудная клетка. Вальгусная деформация стоп Funnel thorax. Pectus excavatum. Valgus feet	Избыточная масса тела. Трудности в обучении. Задержка полового созревания. Эктопия яичка Overweight Learning difficulties Delayed puberty Testicular ectopia
Короткое обструктивное апноэ в 2 года. Ночная вентиляция с 11 лет. Частые респираторные инфекции с 2 мес, профилактическое лечение антибиотиками. Компьютерная томография грудной клетки: базальный правый ателектаз Short obstructive apnoeas at 2 years. Night ventilation from 11 years. Frequent respiratory infections from age 2 months, prophylactic antibiotic treatment. Thorax computed tomography: basal right atelectasia	От мягкой до средней с 15 лет. Бедренные, коленные и голеностопные суставы From age 15 years. Hips, knees, ankles	++	++	Воронкообразная грудная клетка. Вальгусная деформация стоп Flat thorax Pectus excavatum Valgus feet	Избыточная масса тела. Крупные стопы Overweight. Big legs
С рождения. Слабый кашель, частые респираторные инфекции с 2 мес. Гиповентиляция. Интубация в 15 мес (тяжелая дыхательная декомпенсация). Трахеотомия в 10 мес. Умер в 16 мес From birth weak cough, frequent respiratory infections from 2 months Hypoventilation Intubation at 15 months (severe respiratory decompensatio) Deceased at 16 months	Нет No	++	+++	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown
С рождения. Ночная вентиляция. Трахеотомия в 10 мес From birth Night ventilation Tracheotomy at 10 months	Нет в возрасте 10 лет None at 10 years	+++	+	Высокое арокное нёбо. Плоская грудная клетка High-arched palate Flat thorax	Большие стопы. Задержка речевого развития. Трудности в обучении Big legs delayed speech development Learning difficulties

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Перинатальный период Perinatal signs	Раннее моторное развитие Early motor development	Максимальная двигательная способность Maximum motor ability	Оценка двигательной способности Evolution of motor performance	Сколиоз Scoliosis	Ригидный позвоночник Rigid spine
Жен., 2 мес (собственный случай) Fem, 2 months (our clinical case)	Респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких). Нарушения глотания. Неонатальная гипотония. Гипокинезия, гипоплазия плечевого пояса. Нарушение ротации в плечевых суставах, ограничение сгибания рук в локтевых суставах, контрактуры в локтевых, коленных суставах, гиперразведение в тазобедренных суставах. Ventilatory assistance Swallowing disorders. Neonatal hypotension. Hypokinesia, hypoplasia of the shoulder girdle. Impaired rotation in the shoulder joints, limitation of flexion of the arms in the elbow joints, contractures in the elbow, knee joints, hyperextension in the hip joints	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Спонтанная двигательная активность бедная, генерализованная задержка развития психо-неврологических функций. Бульбарно-псевдобульбарный синдром. Двигательные нарушения по тетрапаретическому типу с акцентом в ногах. Миопатический синдром (гипомимия, гипотония, гипо-, арефлексия) Spontaneous motor activity is poor, generalized development delay of psycho-neurological functions. Bulbar-pseudobulbar syndrome. Motor disorders of the tetraparetic type with an accent in the legs. Myopathic syndrome (hypomimia, hypotension, hypo-, areflexia)	Незначительное увеличение объема движений в период бодрствования, переворачивается на бок Slight increase in the range of motion during wakefulness, turns over on its side	Деформация грудной клетки (уплощение туловища) Chest deformity (flattening of the trunk)	—

c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Принимая во внимание тот факт, что мутации в гене *TRIP4* приводят к 2 фенотипам: ВМД и СМА, у описываемой нами пациентки был выставлен диагноз ВМД типа Давиньон—Шове на основании выявленной мутации и отсутствия клинических данных в пользу СМА, а именно отсутствия фасцикуляций и наличия нехарактерного для СМА типа дыхания. Также у пациентки не отмечалось спонтанных внутриутробных и постнатальных переломов костей, описанных у пациентов с гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*. Поэтому диагностический поиск был направлен на диагностику ВМ. Впоследствии клинический диагноз был подтвержден гистологической картиной при патоморфологическом исследовании биоптата мышечной ткани — большая часть мышечных волокон имели признаки выраженной незрелости (включая стадию миотубов) и центрально расположенные ядра. В описываемом нами случае клиническое проявление заболевания у пациентки согласуется с представленным в литературе фенотипом. На момент осмотра и наблюдения ребенку было

только 2 мес, поэтому было сложно прогнозировать течение заболевания. Как и у описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов, у представленного нами ребенка тяжелое состояние с рождения было обусловлено дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения за счет церебральной депрессии. У девочки отмечались мышечная гипотония и следующие фенотипические особенности: множественные врожденные пороки развития опорно-двигательной системы (контрактуры и деформации), артрогрипоз, низко посаженные ушные раковины, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое нёбо, краниостеноз, плагиоцефалия. В результате проведения полноэкзомного секвенирования выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру

Окончание таблицы
End of table

Респираторная поддержка Respiratory involvement	Контрактуры суставов Joint contractures	Гипермобильность суставов Joint hyperlaxity	Кожный фенотип Skin phenotype	Дисморфические особенности Dysmorphic features	Другое Other
С рождения искусственная вентиляция легких через назотрахеальную трубку. Дыхательная недостаточность III ст. Дисфагия смешанного генеза. Зависимость от респиратора. Носитель трахеостомы с 1 мес. Частые респираторные инфекции From birth ventilation through the nasotracheal tube. Respiratory failure of the III degree. Dysphagia of mixed genesis. Respirator addiction. Tracheostomy carrier from 1 month Frequent respiratory infections	С рождения ограничение ротации в плечевых суставах, ограничение сгибания в локтевых суставах, камптодактилия From birth, restriction of rotation in the shoulder joints, restriction of flexion in the elbow joints, camptodactyly	Дисплазия тазобедренных суставов Dysplasia of the hip joints	Тургор мягких тканей снижен. Подкожная жировая клетчатка выражена слабо Turgor of soft tissues is reduced. Subcutaneous adipose tissue is poorly expressed	Высокое нёбо, низкорасположенные ушные раковины, гипертелоризм, краниосиностоз, плагиоцефалия, артрогрипоз, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое нёбо High palate, low-lying auricles, hypertelorism, craniosynostosis, plagiocephaly, arthrogryposis, arachnodactyly, hypertelorism, gothic palate	Зависимость от искусственной вентиляции легких. Дополнительная трабекула левого желудочка. Синусовая тахикардия. Вторичная миокардиодистрофия. Парез надгортанника справа. Грануляция голосовой складки слева. Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Наличие трахеостомы. Паллиативная помощь. Парез надгортанника. Грануляции левой голосовой связки Dependence on ventilation. Additional trabecula of the left ventricle. Sinus tachycardia. Secondary myocardial dystrophy. Epiglottis paresis on the right. Vocal fold granulation on the left. Organic damage to the pathways of the visual analyzer. The presence of a tracheostomy. Palliative care. Epiglottis paresis. Left vocal cord granulation

у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*.

В своей работе L. Davignon и соавт. (2016) описывают новую особо тяжелую форму аутосомно-рецессивной ВМД с характерным уникальным фенотипом и генетической основой [1]. Гистологически у пациентов были выявлены необычные ассоциации мультистержней, «кэпов» и дистрофических поражений. Описанная L. Davignon и соавт. (2016) новая модель подчеркивает гистологическое перекрытие не только между 2 различными формами ВМ (МЯБ, «кэп»-миопатия), но также между 2 различными нозологическими группами (ВМ, ВМД) [1, 11]. Информированного согласия родителей на проведение биопсии мышц у описываемой нами пациентки не было получено, по этой причине мы не смогли более подробно оценить гистологическую картину и сравнить ее с данными литературы.

Ранее описанные пациенты демонстрируют узнаваемый клинический фенотип: тяжелая гипотония

новорожденных, которая обуславливает трудности при кормлении и потенциально летальную недостаточность дыхания с младенчества; преимущественно аксиальная мышечная слабость и контрактуры (ригидный позвоночник), дорсальный лордоз, прогрессирующий сколиоз и относительная слабость лицевых мышц; гипермобильность суставов, аномалии кожи и потеря способности передвигаться, напоминающая тяжелую, связанную с коллагеном VI форму ВМД, в отсутствие контрактур конечностей. L. Davignon и соавт. (2016) представляют первое описание мутаций в гене *TRIP4*, приводящих к нарушению регуляции транскрипции, и рассматривают их как новый механизм и патофизиологический путь при врожденных заболеваниях мышц. Выраженная слабость аксиальных мышц и рестриктивная недостаточность дыхания с вовлечением диафрагмы у пациентов коррелируют с относительно высокой экспрессией *TRIP4* в паравerteбральных мышцах и диафрагме по сравнению с мышцами конечностей [1].

Высокие уровни белка ASC-1 были также обнаружены в легких, коже и печени, что соответствует фенотипу кожи, но не объясняет отсутствия признаков аномалий паренхимы легкого у пациентов. *TRIP4* также экспрессируется в сердце, поэтому предполагается, что вовлечение миокарда с более поздним началом не может быть исключено у молодых пациентов. Мутация в гене *TRIP4*, выявленная L. Davignon и соавт. (2016), приводит к полному истощению ASC-1 и чисто рецессивному фенотипу. Но фенотипический спектр, связанный с аномалиями ASC-1, еще предстоит определить [1].

Таким образом, L. Davignon и соавт. (2016) предлагают, чтобы пациенты с различными генетически неохарактеризованными врожденными заболеваниями мышц, особенно (но не только) при МСБ, коллаген VI-подобной и/или «кэп»-миопатии, с частичным дефицитом коллагена VI или без него, были скринированы на мутации в гене *TRIP4* [1, 34]. Кроме того, результаты предполагают, что гены, кодирующие другие белки комплекса ASC-1, представляют собой новые гены-кандидаты для врожденных заболеваний мышц. Ген *TRIP4* кодирует ASC-1, не полностью охарактеризованный коактиватор транскрипции [35, 36].

Некоторые бифункциональные белки также могут участвовать в сплайсинге РНК [37]. ASC-1 (также известный как p65) был первоначально выделен в виде белка — партнера рецептора фактора транскрипции гормонов щитовидной железы [38]. Впоследствии было обнаружено, что он содержит домен цинкового пальца типа E1A, который взаимодействует с базальными транскрипционными факторами, транскрипционными интеграторами (CBP, SRC1) и другими ядерными рецепторами (такими как рецептор ретиноидной кислоты (RXRA) [39]). После взаимодействия с ASCC1, ASCC2 и ASCC3 (или p50, p100 и p200) ASC-1 образует комплекс ASC-1, который связывает регуляторы транскрипции, упомянутые выше, с базальным транскрипционным аппаратом [40].

Кроме того, ASC-1 содержит консервативный С-концевой домен, который определяет суперсемейство (гомология ASC-1 (ASCH) домены) с предполагаемой РНК-связывающей активностью и, как было предсказано *in silico*, опосредует некоторые взаимодействия между РНК и комплексом ASC-1 [41]. Согласно экспериментальным данным, ASC-1 локализуется в ядрах или цитоплазме фибробластов крыс при разных клеточных состояниях [39], чтобы модулировать экспрессию антиапоптотического ингибитора активатора плазминогена-2 (PAI2) при раке желудка в AGS-клетках [42] и действовать в качестве коактиватора факторов транскрипции AP1, NF-κ-B и SRF в HeLa-клетках [40].

Также было высказано предположение, что ASC-1 участвует в защите от старения у личинок *Caenorhabditis elegans* [43], и *TRIP4* недавно был рассмотрен в качестве локуса для определения риска развития болезни

Альцгеймера [44]. Целостность комплекса ASC-1, по-видимому, имеет решающее значение для его эффектов трансаактивации [40, 42]. ASCC1 и ASCC3 взаимодействуют напрямую, а ASCC3 и ASCC2 связываются с ASC-1. Нет ни одного известного прямого взаимодействия между ASCC2 и любым другим членом комплекса, предполагая, что присутствие ASC-1 может быть необходимым для связи различных компонентов комплекса [40], хотя это никогда не было экспериментально исследовано. Используя первичные культивируемые клетки от пациентов в качестве первой модели истощения ASC-1 у людей, L. Davignon и соавт. (2016) нашли доказательства непосредственной совместимости с взаимодействием ASCC2 и ASCC3, несмотря на отсутствие ASC-1 [1].

Данные результаты свидетельствуют о том, что ASC-1 является необязательным для формирования комплекса у людей, и указывают на то, что другие до сих пор неизвестные факторы потенциально вовлечены во взаимодействие ASCC2 и ASCC3. Необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить, свидетельствует ли это изменение о дефектном формировании комплекса при отсутствии ASC-1 или об активации компенсаторных механизмов с участием этих белков.

Принимая во внимание тяжелый врожденный мышечный фенотип у описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов и у нашей пациентки с мутациями в гене *TRIP4*, можно говорить о том, что ASC-1 необходим для нормальной функции скелетных мышц. Транскрипция *TRIP4* начинается в E11.5 в мышечных структурах [45], что предполагает роль ASC-1 в развитии мышц. Миогенез — это последовательный процесс, в течение которого миобласты формируются при активации и дифференцировке мышечных предшественников (сателлитных клеток (СК)) и затем собираются, чтобы сформировать многоядерные миотубы, которые, в свою очередь, растут и созревают, чтобы стать новыми мышечными волокнами.

В прошлые годы мутации в генах, включенных в ранние стадии миогенеза, а именно поддержание пула СК и слияние миобластов, были связаны с врожденным заболеванием мышц. Они включают ген *STAC3*, кодирующий белок триадического соединения, который регулирует отрицательно дифференцировку и слияние СК в миотубы [46], но также *HACD1/PTPLA* [47], кодирующий 3-гидроксиацил-КоА-дегидратазу 1, которая способствует слиянию миобластов [48]. Дефекты в генах *SEPN1* или *MEGF10*, которые вызывают рецессивные формы миопатии с министержневыми включениями, также были связаны с аномалиями в регуляции СК [23, 49, 50]. В отличие от *MEGF10* [50], транскрипция *TRIP4* значительно не увеличивается во время активации СК [51, 52], начальной стадии миогенеза.

Данные результаты предполагают, что ASC-1 не играет важной роли в регуляции СК или начальной

миогенной дифференцировки. Уровни ASC-1 увеличиваются с дифференцировкой, и дефицит этого белка связан со сниженным ростом миотубов как *in vitro*, так и *ex vivo*. На основании этих данных ASC-1 рассматривается как новый регулятор миогенеза, а дефекты поздней миогенной дифференцировки и роста миотубов — как новый механизм при наследственной болезни человека.

Заключение

Таким образом, описывая пациентку с новой формой врожденного нервно-мышечного заболевания, которая потенциально может быть включена в группу состояний, связанных с дефектами в других белках комплекса ASC-1, мы предлагаем обратить на это внимание генетиков и неврологов при диагностике

редких врожденных форм мышечной слабости с ранней дыхательной недостаточностью [53]. Исследование, выполненное L. Davignon и соавт. (2016), и наше наблюдение расширяют гистологический, клинический и молекулярный спектр врожденных нервно-мышечных заболеваний. Выявление транскрипционной корегуляции как нового патофизиологического пути и роли ASC-1 как одного из регуляторов поздней миогенной дифференцировки и роста миотубов (как, например, потеря массы скелетных мышц при старении, раке и диабете) может быть полезно не только с целью определения тактики медицинского сопровождения пациента и медико-генетического консультирования семьи, но и в качестве модельной парадигмы для изучения новых факторов и механизмов, которые контролируют массу скелетных мышц и их физиологию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davignon L., Chauveau C., Julien C. et al. The transcription coactivator ASC-1 is a regulator of skeletal myogenesis, and its deficiency causes a novel form of congenital muscle disease. *Hum Molec Genet* 2016;25:1559–73. DOI: 10.1093/hmg/ddw033.
2. Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S. et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:289–311. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.12.011.
3. Gilbreath H.R., Castro D., Iannaccone S.T. Congenital myopathies and muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32:689–703. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.006.
4. North K.N., Wang C.H., Clarke N. et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:97–116. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.11.003.
5. Engel A.G., Gomez M.R., Groover R.V. Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres. *Mayo Clin Proc* 1971;46:666–81.
6. Ferreira A., Estournet B., Chateau D. et al. Multi-minicore disease — searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000;48:745–57.
7. Lehtokari V.L., Ceuterick-de Groote C., de Jonghe P. et al. Cap disease caused by heterozygous deletion of the betatropomyosin gene TPM2. *Neuromuscul Disord* 2007;17:433–42. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.02.015.
8. Endo T. Glycobiology of alpha-dystroglycan and muscular dystrophy. *J Biochem* 2014;157:1–12. DOI: 10.1093/jb/mvu066.
9. Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bonnemann C.G. et al. *De novo LMNA* mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64: 177–186. DOI: 10.1002/ana.21417.
10. Wallgren-Pettersson C., Sewry C.A., Nowak K.J., Laing N.G. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:230–8. DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.004.
11. Ravenscroft G., Laing N.G., Bonnemann C.G. Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus. *Brain* 2015;138:246–68. DOI: 10.1093/brain/awu368.
12. Snoeck M., van Engelen B.G., Kusters B. et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol* 2015;22:1094–112. DOI: 10.1111/ene.12713.
13. Horstick E.J., Linsley J.W., Dowling J.J. et al. Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nat Commun* 2013;4:1952. DOI: 10.1038/ncomms2952.
14. Nelson B.R., Wu F., Liu Y. et al. Skeletal muscle-specific T-tubule protein STAC3 mediates voltage-induced Ca²⁺ release and contractility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:11881–6. DOI: 10.1073/pnas.1310571110.
15. Dowling J.J., Lawlor M.W., Dirksen R.T. Triadopathies: an emerging class of skeletal muscle diseases. *Neurotherapeutics* 2015;1:773–85. DOI: 10.1007/s13311-014-0300-3.
16. Jungbluth H., Gautel M. Pathogenic mechanisms in centronuclear myopathies. *Front Aging Neurosci* 2015;6:339. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00339.
17. Jungbluth H., Sewry C., Brown S.C. et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromuscul Disord* 2000;10:264–73. DOI: 10.1016/S0960-8966(99)00125-X.
18. Chauveau C., Bonnemann C.G., Julien C. et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2014;23:980–91. DOI: 10.1093/hmg/ddt494.
19. Ferreira A., Quijano-Roy S., Pichereau C. et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;71:739–49. DOI: 10.1086/342719.
20. Ferreira A., Monnier N., Romero N.B. et al. A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Ann Neurol* 2002;51:750–9. DOI: 10.1002/ana.10231.
21. Clarke N.F., Amburgey K., Teener J. et al. A novel mutation expands the genetic and clinical spectrum of MYH7-related myopathies. *Neuromuscul Disord* 2013;23:432–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.02.009.
22. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S. et al. Congenital myasthenic syndrome and minicore-like myopathy with *DOK7* mutation. *Muscle Nerve* 2013;48:151–2. DOI: 10.1002/mus.23724.
23. Boyden S.E., Mahoney L.J., Kawahara G. et al. Mutations in the satellite cell gene MEGF10 cause a recessive congenital myopathy with minicores. *Neurogenetics*

- 2012;13:115–24.
DOI: 10.1007/s10048-012-0315-z.
24. Majczenko K., Davidson A.E., Camelo-Piragua S. et al. Dominant mutation of *CCDC78* in a unique congenital myopathy with prominent internal nuclei and atypical cores. *Am J Hum Genet* 2012;91:365–71.
DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.06.012.
25. Dowling J.J., Arbogast S., Hur J. et al. Oxidative stress and successful antioxidant treatment in models of *RYR1*-related myopathy. *Brain* 2012;135:1115–27.
DOI: 10.1093/brain/aws036.
26. Lampe A.K., Dunn D.M., von Niederhausern A.C. et al. Automated genomic sequence analysis of the three collagen VI genes: applications to Ulrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *J Med Genet* 2005;42:108–20.
DOI: 10.1136/jmg.2004.023754.
27. Petrini S., D'Amico A., Sale P. et al. Ulrich myopathy phenotype with secondary ColVI defect identified by confocal imaging and electron microscopy analysis. *Neuromuscul Disord* 2007;17:587–96.
DOI: 10.1016/j.nmd.2007.04.010.
28. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69:1035–42. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271387.10404.4e.
29. Bertini E., D'Amico A., Gualandi F., Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:277–88.
DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.010.
30. Clarke N.F., Domazetovska A., Waddell L. et al. Cap disease due to mutation of the beta-tropomyosin gene (*TPM2*). *Neuromuscul Disord* 2009;19:348–51.
DOI: 10.1016/j.nmd.2009.03.003.
31. Butterfield R.J. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(6):1640–61.
DOI: 10.1212/CON.0000000000000792.
32. Ravenscroft G., Bryson-Richardson R.J., Nowak K.J., Laing N.G. Recent advances in understanding congenital myopathies. *F1000Res* 2017. PII: F1000 Faculty Rev-1921.
DOI: 10.12688/f1000research.16422.1.
33. Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2019 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* 2018;28(12):1031–63.
DOI: 10.1016/j.nmd.2018.09.006.
34. Ferreira A., Ceuterick-de Groote C., Marks J.J. et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. *Ann Neurol* 2004;55:676–86.
DOI: 10.1002/ana.20077.
35. Agrawal P.B., Greenleaf R.S., Tomczak K.K. et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the *CFL2* gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2. *Am J Hum Genet* 2007;80:162–7.
DOI: 10.1086/510402.
36. Malfatti E., Schaeffer U., Chapon F. et al. Combined cap disease and nemaline myopathy in the same patient caused by an autosomal dominant mutation in the *TPM3* gene. *Neuromuscul Disord* 2013;23:992–7.
DOI: 10.1016/j.nmd.2013.07.003.
37. Auboeuf D., Honig A., Berget S.M., O'Malley B.W. Coordinate regulation of transcription and splicing by steroid receptor coregulators. *Science* 2002;298:416–9.
DOI: 10.1126/science.1073734.
38. Lee J.W., Choi H.S., Gyuris J. et al. Two classes of proteins dependent on either the presence or absence of thyroid hormone for interaction with the thyroid hormone receptor. *Mol Endocrinol* 1995;9:243–54.
DOI: 10.1210/mend.9.2.7776974.
39. Kim H.J., Yi J.Y., Sung H.S. et al. Activating signal cointegrator 1, a novel transcription coactivator of nuclear receptors, and its cytosolic localization under conditions of serum deprivation. *Mol Cell Biol* 1999;19:6323–32.
DOI: 10.1128/mcb.19.9.6323.
40. Jung D.J., Sung H.S., Goo Y.W. et al. Novel transcription coactivator complex containing activating signal cointegrator 1. *Mol Cell Biol* 2002;22:5203–11.
DOI: 10.1128/mcb.22.14.5203-5211.2002.
41. Iyer L.M., Burroughs A.M., Aravind L. The ASCH superfamily: novel domains with a fold related to the PUA domain and a potential role in RNA metabolism. *Bioinformatics* 2006;22:257–63.
DOI: 10.1093/bioinformatics/bti767.
42. Almeida-Vega S., Catlow K., Kenny S. et al. Gastrin activates paracrine networks leading to induction of PAI-2 via MAZ and ASC-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:1414–23.
DOI: 10.1152/ajpgi.90340.2008.
43. Cherkasova V., Ayyadevara S., Egilmez N., Shmookler Reis R. Diverse *Caenorhabditis elegans* genes that are upregulated in dauer larvae also show elevated transcript levels in long-lived, aged, or starved adults. *J Mol Biol* 2000;300:433–48.
DOI: 10.1006/jmbi.2000.3880.
44. Ruiz A., Heilmann S., Becker T. et al. Follow-up of loci from the International Genomics of Alzheimer's Disease Project identifies *TRIP4* as a novel susceptibility gene. *Transl Psychiatry* 2014;4:e358.
DOI: 10.1038/tp.2014.2.
45. Yokoyama S., Ito Y., Ueno-Kudoh H. et al. A systems approach reveals that the myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58. *Dev Cell* 2009;17:836–48.
DOI: 10.1016/j.devcel.2009.10.011.
46. Zhang Y., Cong X., Wang A., Jiang H. Identification of the *STAC3* gene as a skeletal muscle-specific expressed gene and a novel regulator of satellite cell differentiation in cattle. *J Anim Sci* 2014;92:3284–90.
DOI: 10.2527/jas.2014-7656.
47. Muhammad E., Reish O., Ohno Y. et al. Congenital myopathy is caused by mutation of *HACD1*. *Hum Mol Genet* 2013;22:5229–36.
DOI: 10.1093/hmg/ddt380.
48. Blondelle J., Ohno Y., Gache V. et al. HACD1, a regulator of membrane composition and fluidity, promotes myoblast fusion and skeletal muscle growth. *J Mol Cell Biol* 2015;5:429–40.
DOI: 10.1093/jmcb/mjv049.
49. Castets P., Bertrand A.T., Beuvin M. et al. Satellite cell loss and impaired muscle regeneration in selenoprotein N deficiency. *Hum Mol Genet* 2011;20:694–704.
DOI: 10.1093/hmg/ddq515.
50. Logan C.V., Lucke B., Pottinger C. et al. Mutations in *MEGF10*, a regulator of satellite cell myogenesis, cause early onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD). *Nat Genet* 2011;43:1189–92. DOI: 10.1038/ng.995.
51. Fukada S., Uezumi A., Ikemoto M. et al. Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle. *Stem Cells* 2007;5:2448–59.
DOI: 10.1634/stemcells.2007-0019.
52. Li Z., Gilbert J.A., Zhang Y. et al. An HMG2-IGF2BP2 axis regulates myoblast proliferation and myogenesis. *Dev Cell* 2012;3:1176–88.
DOI: 10.1016/j.devcel.2012.10.019.
53. Беликин М.С., Жилина С.С., Баринов А.А. и др. Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015;60(3):89–93. [Belenikin M.S., Zhilina S.S., Barinov A.A. et al. Allelic variant of Salih congenital myopathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2015;60(3):89–93. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.В. Кожанова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
С.С. Жилина: написание статьи, описание клинического случая;
Т.И. Мещерякова, А.А. Козина: обзор публикаций по теме статьи;
М.Ю. Шорина, И.Ф. Деменьшин, Г.Г. Прокопьев: описание клинического случая;
И.В. Канивец: получение данных генетического исследования;
В.С. Сухоруков, П.Л. Ануфриев, Т.И. Баранич: морфологические исследования.

Authors' contributions

T.V. Kozhanova: review of publications on the topic of the article, writing the article;
S.S. Zhilina: writing an article, describing a clinical case;
T.I. Mescheryakova, A.A. Kozina: review of publications on the topic of the article;
M.Yu. Shorina, I.F. Demenshin, G.G. Prokopiev: description of a clinical case;
I.V. Kanivets: obtaining genetic research data;
V.S. Suchorukov, P.L. Anufriev, T.I. Baranich: morphological studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Кожанова / T.V. Kozhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>
С.С. Жилина / S.S. Zhilina: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>
Т.И. Мещерякова / T.I. Mescheryakova: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>
И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0003-0499-5167>
В.С. Сухоруков / V.S. Suchorukov: <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>
Т.И. Баранич / T.I. Baranich: <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>
А.Г. Притыко / A.G. Prityko: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68



Синдром Айме–Грипп у российского пациента с вновь выявленной мутацией в гене *MAF*

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.П. Рыжкова*ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1***Контакты:** Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Синдром Айме–Грипп – редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MAF*, которое характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом. Ядро клинических признаков состоит из врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, специфических дизморфических черт строения лица и интеллектуального дефицита. С различной частотой у пациентов отмечаются радиоульнарный синостоз, аномалия Арнольда–Киари, асептический перикардит, аномалия зубов и остеоартриты. Представлены клинико-генетические характеристики первой российской пациентки с синдромом Айме–Грипп, обусловленным вновь выявленной мутацией с.173C>A (p.Thr58Asn NM_005360.4) в гетерозиготном состоянии в гене *MAF*. Обсуждается влияние локализации и типа аминокислотных замен в белковом продукте гена на тяжесть и специфику клинических проявлений синдрома.

Ключевые слова: синдром Айме–Грипп, секвенирование экзома, ген *MAF***Для цитирования:** Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Рыжкова О.П. Синдром Айме–Грипп у российского пациента с вновь выявленной мутацией в гене *MAF*. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):64–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68.

Aymé–Gripp syndrome in a Russian patient with a newly detected mutation in the *MAF* gene

E.L. Dadali, T.V. Markova, O.P. Ryzhkova*Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia***Contacts:** Elena Leonidovna Dadali genclinic@yandex.ru

Aymé–Gripp syndrome is a rare autosomal dominant syndrome caused by mutations in the *MAF* gene and is characterized by a pronounced phenotypic polymorphism. The core of clinical signs consists of congenital cataracts, sensorineural hearing loss, specific dysmorphic facial features and intellectual disabilities. With varying frequency, patients have: radioulnar synostosis, Arnold–Chiari malformation, aseptic pericarditis, dental anomaly and osteoarthritis. The article presents the clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with Aymé–Gripp syndrome caused by a newly identified mutation s.173C>A (p.Thr58Asn NM_005360.4) in a heterozygous state in the *MAF* gene. The influence of the localization and type of amino acid substitutions in the protein product of the gene on the severity and specificity of the clinical manifestations of the syndrome is discussed.

Key words: Aime–Gripp syndrome, exome sequencing, *MAF* gene**For citation:** Dadali E.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P. Aymé–Gripp syndrome in a Russian patient with a newly detected mutation in the *MAF* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):64–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68.

Введение

Синдром Айме–Грипп (САГ) (OMIM: 601088) – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *MAF*, локализованном на хромосоме 16q23.2. Первое описание сделано в 1996 г. двумя независимыми группами авторов [1, 2]. Первая

группа авторов во главе с S. Aymé описала больных с сочетанием врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, брахицефалии и нанизма. По мнению авторов, пациенты с таким сочетанием симптомов были описаны ранее В.А. Fine и М. Lubinsky [3]. Однако группа авторов во главе с К.В. Gripp считала, что они

описали новый синдром, в симптомокомплексе которого, помимо указанных симптомов, имелась умственная отсталость, а фенотип напоминал синдром Дауна. В 2015 г. M. Niceta и соавт. показали, что за возникновение заболевания ответственен ген *MAF*, белковый продукт которого является гомологом онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы птиц, и предложили обозначать заболевание как синдром Айма—Грипп [4]. Исследования, проведенные в последние годы, показали существование более широкого клинического полиморфизма. Кроме перечисленных характерных симптомов у больных отмечались различные типы дисплазии скелета, аномалия Арнольда—Киари, судороги, а также патология сердца и почек [4–8].

К настоящему времени идентифицировано 13 различных гетерозиготных мутаций в гене *MAF* у пациентов с САГ. Все описанные мутации являются миссенс-заменами, нарушающими аминокислотную последовательность в области N-трансактивирующего белкового домена. При этом мутации, приводящие к аминокислотным заменам в C-конце белковой молекулы, обнаруживаются у пациентов с изолированными катарактами. Считается, что САГ является редким наследственным заболеванием, однако, учитывая выраженный полиморфизм клинических проявлений, можно предположить, что большинство случаев остаются недиагностированными. Это обуславливает необходимость описания клинико-генетических характеристик больных с САГ для повышения эффективности его диагностики.

Целью работы является первое описание клинико-генетических характеристик у российской пациентки с синдромом Айма—Грипп.

Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, клинического осмотра, результатов офтальмологического, электроэнцефалографического исследования, магнитно-резонансной томографии головного мозга и данных молекулярно-генетического анализа при секвенировании экзона. Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов 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 п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило $\times 98,5$, количество таргетных областей с покрытием ≥ 10 —93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0,2 \times \text{mean}$) — 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, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

От родителей пациентки было получено письменное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пробанд-девочка родилась в браке здоровых родителей, от 2-й беременности. Имеет здоровую сестру в возрасте 6 лет. На сроке беременности 31 нед при проведении ультразвукового исследования плода выявлены гидроперикард 6 мм, многоводие. Родилась в срок с массой тела 2530 г, длиной тела 47 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 31 см. Оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. С рождения состояние ребенка было тяжелым из-за дыхательной недостаточности вследствие незрелости легких, отмечался врожденный стридор. В 1-й месяц жизни обнаружены открытое овальное окно и аортальный проток, двусторонняя врожденная катаракта. В возрасте 3 мес проведена пункция перикарда. В связи с выявленным лейкоцитозом получала антибактериальную, гормональную и мочегонную терапию. При анализе слуховых вызванных потенциалов диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость. В возрасте 3 мес проведена левсвитреозектомия. При осмотре врачом-педиатром в возрасте 8 мес отмечены признаки дизэмбриогенеза: эпикант, макроглоссия, гипоплазия средней части лица, низко расположенные ушные раковины. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена аномалия Арнольда—Киари с декомпрессией стволовых структур головного мозга, по поводу которой проведено оперативное вмешательство.

Раннее развитие протекало с задержкой: голову держит с 10 мес, садится с 1 года, ходит самостоятельно с 2 лет 2 мес. В возрасте 3 лет впервые возник судорожный приступ, который повторился через неделю. Назначен конвулекс с хорошим терапевтическим эффектом. В последующем судорожный синдром не повторялся, однако при проведении электроэнцефалографического видеомониторинга на фоне грубого диффузного изменения биоэлектрической активности регистрировались единичные комплексы спайк-волн в затылочно-теменных отведениях с 2 сторон.

При осмотре ребенка в возрасте 3,5 года выявлена грубая задержка психоречевого развития (не понимала обращенную речь, не выполняла инструкции, экспрессивная речь отсутствовала, отмечалось только звукопроизношение). Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Отмечались дизморфические черты строения в виде микрогнатии, гипоплазии средней части лица, деформированных, низко расположенных ушных



Рис. 1. Пациентка с синдромом Айма—Грипп. Дизморфические черты строения лица: глазной гипертелоризм, широкий корень носа, длинный фильтр, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные ушные раковины

Fig. 1. A patient with Aymé—Gripp syndrome. Dysmorphic features of the face: ocular hypertelorism, wide root of the nose, long filter, antimongoloid eye incision, low auricles



Рис. 2. Радиоульнарный дизостоз правой руки

Fig. 2. Radioulnar dysostosis of the right hand

раковин, короткого корня носа, удлиненного фильтра (рис. 1). Обнаружено ограничение движения в локтевых суставах вследствие наличия радиоульнарного синостоза (рис. 2). При неврологическом осмотре очаговой симптоматики не выявлено. Сухожильные рефлексы, мышечный тонус и сила не изменены. Составить представление о расстройствах чувствительности и координации не удалось в связи с амблиопией и отсутствием контакта с ребенком с задержкой психоречевого развития. Отмечались усиление глоточного и небного рефлекса, слюноотечение. Нистагм слабовидящих. При проведении хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса не выявлено.

В результате секвенирования экзона обнаружена ранее не описанная нуклеотидная замена с.173C>A (p.Thr58Asn NM_005360.4) в гетерозиготном состоянии в гене *MAF*, ответственном за возникновение САГ

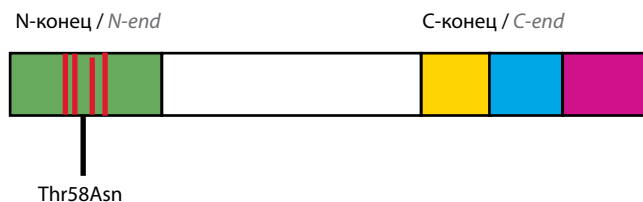


Рис. 3. Локализация выявленной у пациентки мутации в белковой молекуле

Fig. 3. Localization of the mutations detected in the patient in the protein molecule

(рис. 3). Секвенирование по Сэнгеру с использованием ДНК ядерной семьи подтвердило наличие мутации у ребенка и отсутствие ее у родителей. Полученные результаты свидетельствовали в пользу предполагаемого диагноза САГ, возникшего в результате мутации *de novo* в половой клетке одного из родителей.

Обсуждение

Синдром Айма—Грипп, наследующийся аутосомно-доминантно, характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Основными симптомами у всех пациентов являются врожденная катаракта, нейросенсорная тугоухость, низкий рост и дизморфические черты строения в виде гипоплазии средней части лица, широкого корня носа, микростомии, длинного фильтра. У всех больных отмечается интеллектуальный дефицит разной степени выраженности. У 42 % пациентов обнаруживается аномалия Арнольда—Киари I типа, у 53 % — асептический перикардит и аномалия зубов. По мнению ряда авторов, характерными симптомами также являются структурные аномалии скелета в виде радиоульнарного синостоза, хондролитизиса головки бедренной кости, ограничения движения в суставах и остеоартритов. У отдельных больных также формируется хроническая гломерулопатия.

К возникновению синдрома приводят мутации в гене *MAF*, продуктом которого является транскрипционный фактор, регулирующий пространственно-временную экспрессию тканеспецифических генов и обеспечивающий терминальную дифференцировку многих тканей и органов, включая хрусталик, сетчатку, головной мозг, костную ткань и поджелудочную железу [9, 10]. Белок состоит из N-терминального транскрипторного домена с регуляторными функциями и C-терминального ДНК-связывающего домена, который содержит высокомолекулярный регион, основной мотив и лейцин-запирающую область. Физиологическая активность белка контролируется гликоген-синтаза-киназой 3-го типа, которая фосфорилирует 4 серин/треонин-остатка, расположенных тандемно в N-конце белковой молекулы. Показано, что все мутации, приводящие к возникновению САГ, нарушают аминокислотную последовательность 4 участков, обеспечивающих фосфорилирование белка, в то время как мутации,

изменяющие последовательность аминокислот в С-концевом участке, приводят к возникновению изолированной катаракты 24-го типа [4]. К настоящему времени описано 13 различных миссенс-мутаций в гене *MAF*, характеризующихся исключительно заменой цитозина в разных участках гена. Четыре из описанных мутаций приводят к замене цитозина на другой нуклеотид в 176-м положении, по 2 — в 161-м и 197-м положении, и по 1 — в 172, 173, 170, 188 и 206-м положениях гена. Показаны различия в спектре клинических симптомов и тяжести течения болезни у больных с разными нуклеотидными заменами одного и того же нуклеотида. В литературе имеются единичные сообщения, посвященные анализу клинко-генетических корреляций при САГ, что связано с ограниченным количеством диагностированных случаев. Так, М. Niceta и соавт. [4] описали девочку 14 лет, а S.M. Amudhavalli et al. [6] — 2 больных: женщину в возрасте 29 лет и девочку 2 лет 3 мес с САГ, обусловленным мутацией с.176C>T (p.Pro59Leu), у которых отмечались тяжелые клинические проявления и выраженный интеллектуальный дефицит, в то время как S. Javadiyan и соавт. [7] описали юношу 20 лет с нуклеотидной заменой с.176C>G (p.Pro59Arg) с наличием катаракты, нейросенсорной тугоухости и синдрома Аспергера. Пациент не имел значимого интеллектуального дефицита и обучался в университете.

Мутация с.173C>A (p.Thr58Asn NM_005360.4), обнаруженная у наблюдаемой нами больной, выявлена впервые, однако нуклеотидная замена с.173C>T (p.Thr58Ile) обнаружена ранее М. Niceta и соавт. у мальчика 22 мес с типичными клиническими проявлениями САГ [4]. Как и у наблюдаемой нами больной, у ребенка отмечалось сочетание врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, задержки темпов психоречевого развития, судорог и гипоплазии зубной эмали. Однако, в отличие от нашей пациентки, у ребенка не было

аномалии Арнольда—Киари и асептического перикардита, что свидетельствует в пользу более тяжелых клинических проявлений при замене в белковой молекуле трионина на аспарагин, по сравнению с его заменой на изолейцин. Учитывая, что треонин в 58-м положении является важной аминокислотой в регионе фосфорилирования белка, полученные результаты могут свидетельствовать о различном влиянии аминокислотной замены в этом регионе.

Заключение

Синдром Айма—Грипп — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *MAF*, продуктом которого является транскрипционный фактор, играющий важную роль в органо- и морфогенезе разных органов и тканей. Мутации в гене, ответственные за возникновение болезни, локализованы в tandemно расположенных 4 участках в N-конце белковой молекулы. Существует выраженный полиморфизм клинических проявлений САГ. Основными симптомами и признаками являются сочетание врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, специфических дизморфических черт строения лица, нанизм и интеллектуальный дефицит. У некоторых больных обнаруживаются радиоульнарный синостоз или ограничение объема движения в локтевых суставах, асептический перикардит и идиопатический хондролитиз бедер. У взрослых женщин отмечаются гипоплазия молочных желез и отсутствие оволосения в подмышечных впадинах. Полученные нами результаты клинко-генетического анализа у пациентки с САГ и анализ данных литературы свидетельствуют о существовании полиморфизма клинических проявлений не только при мутациях, локализованных в отдельных участках гена, но и при мутациях, приводящих к определенным аминокислотным заменам в белковой молекуле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aymé S., Philip N. Fine-Lubinsky syndrome: a fourth patient with brachycephaly, deafness, cataract, microstomia and mental retardation. *Clin Dysmorphol* 1996;5:55–60. DOI: 10.1097/00019605-199601000-00008.
2. Gripp K.W., Nicholson L., Scott Jr. C.I. Apparently new syndrome of congenital cataracts, sensorineural deafness, Down syndrome-like facial appearance, short stature, and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996;61:382–6. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<382::AID-AJMG14>3.0.CO;2-O.
3. Fine B.A., Lubinsky M. Craniofacial and CNS anomalies with body asymmetry, severe retardation, and other malformations. *J Clin Dysmorphol* 1983;1:6–9.
4. Niceta M., Stellacci E., Gripp K.W. et al. Mutations impairing GSK3-mediated MAF phosphorylation cause cataract, deafness, intellectual disability, seizures, and a down syndrome-like facies. *Am J Hum Genet* 2015;96:816–25. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.03.001.
5. Niceta M., Barbuti D., Gupta N. et al. Skeletal abnormalities are common features in Aymé—Gripp syndrome. *Clin Genet* 2020;97:362–9. DOI: 10.1111/cge.13651.
6. Amudhavalli S.M., Hanson R., Angle B. et al. Further delineation of Aymé—Gripp syndrome and use of automated facial analysis tool. *Am J Med Genet* 2018;176A:1648–56. DOI: 10.1002/ajmg.a.38832.
7. Javadiyan, S., Craig, J. E., Sharma, S. et al. Novel missense mutation in the bZIP transcription factor, MAF, associated with congenital cataract, developmental delay, seizures and hearing loss (Aymé—Gripp syndrome). *BMC Med Gen* 2017;18(1):52–7. DOI: 10.1186/s12881-017-0414-7.
8. Keppler-Noreuil K., Welch, J., Baker-Lange K. Syndrome of congenital cataracts, sensorineural deafness, down

syndrome-like facial appearance, short stature, and mental retardation: Two additional cases. *Am J Med Gen* 2007;143(21):2581–7.
DOI: 10.1002/ajmg.a.31990.

9. Yang Y., Cvekl A. Large MAF transcription factors: cousins of AP-1 proteins and important regulators of cellular differentiation. *Einstein J Biol Med* 2007;23:2–11.

10. Kataoka K. Multiple mechanisms and functions of maf transcription factors in the regulation of tissue-specific genes. *J Biochem* 2007;141:775–81.
DOI: 10.1093/jb/mvm105.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: анализ данных литературы, написание статьи;
Т.В. Маркова: консультирование пациентки, сбор клинических данных;
О.П. Рыжкова: получение данных молекулярно-генетического анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali: analysis of literature data, writing an article;
T.V. Markova: patient counseling, collection of clinical data;
O.P. Ryzhkova: obtaining data from molecular genetic analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в 2021 г. (№ 17-01-12345).

Financing. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in 2021 (No. 17-01-12345).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

Статья поступила: 12.10.2021. **Принята к публикации:** 25.11.2021.
Article submitted: 12.10.2021. **Accepted for publication:** 25.11.2021.