

Миопатия Миоши: диагностика семейного случая дисферлинопатии

В.П. Федотов¹, О.П. Рыжкова², А.В. Поляков²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Миопатия Миоши (ММ) — одна из редких дистальных форм поясно-конечностных мышечных дистрофий, характеризуется слабостью, первоначально затрагивающей икроножные мышцы в подростковом или раннем взрослом возрасте, медленно прогрессирующим течением, «восходящим» паттерном вовлечения мышечных групп в атрофический процесс, с выраженным клиническим полиморфизмом в дебютной стадии (описаны 3 аллельных варианта). При ММ отмечается значительная гиперкреатинфосфатемия, превышающая норму в 20–50 раз. ММ относится к дисферлинопатиям с разнообразными мутациями в гене *DYSF*. Мы представляем 20-летнее семейное наблюдение 2 больных ММ братьев с описанием динамики клинических проявлений, биохимических, компьютерно-томографических и электромиографических параметров. Диагноз был верифицирован методом полноэкзомного секвенирования гена *DYSF* с выявлением миссенс-мутации в с.5302 (C>T) в гомозиготном состоянии, приведшей к замене в полипептидной цепочке *DYSF* p.Arg1768Trp. Обсуждается дифференциальная диагностика ММ и клинически сходных наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Ключевые слова: миопатия Миоши, семейное наблюдение, дисферлинопатия, поясно-конечностные мышечные дистрофии, ген *DYSF*, полногеномное секвенирование, электромиография, гиперкреатинфосфатемия, невральная амиотрофия, миопатия, миссенс-мутация

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-82-88

Miyoshi myopathy: diagnosis of a familial case of dysferlinopathy

V.P. Fedotov¹, O.P. Ryzhkova², A.V. Polyakov²

¹Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh, 394066, Russia;

²Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115522, Russia

Miyoshi myopathy (MM) is a rare distal form of limb-girdle muscular dystrophies characterized by weakness primarily affecting the calves in adolescence or young adulthood, with slow progression, the ascending pattern of involvement of muscle groups in an atrophic process, and with obvious clinical polymorphism at onset (3 allelic variants are described). In MM, hypercreatinine phosphatemia is noted to be 20–50 times the normal blood concentrations. MM is referred to the dysferlinopathies with different mutations in the *DYSF* gene. In that manuscript we describe a 20-year familial case of 2 brothers with MM, including changes in their clinical manifestations, biochemical, CT and EMG parameters. The diagnosis was verified by whole exome sequencing of the *DYSF* gene to identify a homozygous missense mutations (c. 5302C>T) leading to replacement in the polypeptide chain of *DYSF* p.Arg1768Trp. The differential diagnosis of MM with clinically similar hereditary neuromuscular diseases is discussed.

Key words: Miyoshi myopathy, familial case, dysferlinopathy, limb-girdle muscular dystrophies, *DYSF* gene, whole genome sequencing, electromyography, hypercreatinine phosphatemia, neural amyotrophy, myopathy, missense mutation

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) — обширная группа наследственных заболеваний с выраженным клиническим полиморфизмом и значительной генетической гетерогенностью [1–3]. Сегодня выделяется более 30 генетических вариантов ПКМД, для 27 из которых идентифицированы гены [4]. К редким вариантам ПКМД 2-го типа относятся дисферлинопатии (ДП) (частота 1:200 000) со специфическим клиническим паттерном и течением болезни [3, 5]. Описаны 3 аллельных варианта: дистальная миопатия Миоши (ММ, Miyoshi myopathy OMIM # 254130), поясно-конечностная миопатия (LGMD, 2BOMIM # 253601) и дистальная миопатия с дебютом в разгибателях стоп (DMAT, OMIM # 606768) [6].

ММ характеризуется слабостью, которая первоначально затрагивает в подростковом или раннем взрослом возрасте икроножные мышцы. Пациенты жалуются на затруднения ходьбы на носках, что указывает на вовлечение в процесс икроножных мышц. Со временем мышечная слабость может распространяться на мышцы тазового пояса. У большинства больных в детском возрасте нет признаков мышечной слабости, и многие из них занимаются спортом. Заболевание имеет прогрессирующее течение, растягивающееся на десятилетия. В дебютной стадии сывороточные уровни креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы и альдолазы значительно повышены (в 10–50 раз), в образцах биоптатов мышц обнаруживают дистрофические

изменения с многочисленными воспалительными очагами [5].

При ПКМД типа 2В (ПКМД 2В) клиническая картина имеет большое сходство с ММ. Заболевание манифестирует в позднем подростковом возрасте и, как правило, медленно прогрессирует. Мышечная слабость преобладает в проксимальных группах мышц бедер. Мышцы плечевого пояса затрагиваются реже, а в отдельных случаях долго остаются интактными. Вовлечение в процесс дистальных мышц ног может произойти после нескольких лет прогрессирования. У некоторых больных начальное проявление ПКМД 2В характеризуется одновременным вовлечением в процесс как дистальных, так и проксимальных групп мышц ног, что необходимо учитывать при диагностике этого генетического варианта [7].

Ген аутосомно-рецессивной ПКМД 2В и ММ картирован в области хромосомы 2p13 [8, 9]. Методом прямого секвенирования образцов ДНК больных с разными клиническими вариантами в последующем были обнаружены мутации в гене дисферлина (*DYSF*), что свидетельствует о единой молекулярно-генетической природе обсуждаемых форм, называемых ДП [10].

В 1996 г. группа НИИ неврологии РАМН исследовала внутрисемейный клинический полиморфизм в большой аварской семье из Дагестана, охватывающей 6 поколений, в которой у 9 из 12 пациентов были проявления ПКМД 2В, а у 3 — ММ [11]. У всех больных в этой семье обнаружена одна и та же мутация с заменой TG>AT в с.573–574 гена *DYSF*, с заменой валина на аспарагиновую кислоту (p.Val67Asp) в полипептидной цепи [11].

У 20 из 25 японских пациентов с клиническим диагнозом ММ выявили 16 разных мутаций в гене *DYSF*, 10 из которых были новыми [12]. В своей работе К. Nguен и соавт. показали, что около 50 % из 40 больных с ДП имели типичную картину ММ или ПКМД 2В [13]. У других пациентов наблюдались более необычные фенотипы: смешанные проявления проксимального и дистального дебюта (35 %), дистальная болезненная припухлость ноги без мышечной слабости (10 %), бессимптомные случаи с повышением КК сыворотки крови (5 %). У 25 % больных развитие заболевания было настолько быстрым, что устанавливался неправильный диагноз воспалительной миопатии — полимиозита [14].

Цель исследования — изучение динамики клинической картины и проведение дифференциальной диагностики семейного случая ММ на протяжении более 20 лет.

Материалы и методы

Были обследованы 2 пациента из одной семьи, родные братья, с проведением клинико-генеалогического анализа, неврологического осмотра, биохимического

анализа уровня КК в крови, электромиографии (ЭМГ) и компьютерной томографии (КТ) мышц. Образцы ДНК исследованы методом прямого автоматического секвенирования. Полноэкзомное секвенирование было выполнено парно-концевым методом (2 × 90 пар оснований) на платформе Illumina HiSeq 2000 с использованием системы обогащения таргетных последовательностей SureSelectV4 (51M). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило 85х.

Приблизительно из 30 тыс. вариантов, выявленных в образце, были отобраны потенциально послужившие причинами заболевания. Для этого предварительно проведен отбор вариантов, расположенных в 85 генах, ассоциированных с разными формами миопатий или заболеваниями со сходными симптомами.

Клиническое наблюдение

Пробанд Ю., 1972 г. р., предъявлял жалобы на слабость в ногах, нарушение походки, уменьшение объема мышц голени.

Акушерский анамнез: без патологии, при рождении длина — 56 см, масса тела — 3500 г. Ходит с 1 года, психомоторное развитие по возрасту. Физическое развитие до 18 лет: без особенностей, занимался спортом. Окончил среднюю школу, затем получил специальность ветеринарного фельдшера. Был призван в армию в возрасте 18 лет, 6 мес прослужил в армии (1990). В связи со слабостью, развивавшейся в ногах, был направлен в госпиталь и комиссован с диагнозом миопатии.

В медико-генетической консультации (МГК) Воронежской областной клинической больницы пациент наблюдается с 22.06.1992, когда впервые в возрасте 20 лет обратился с жалобами на слабость в ногах, нарушение походки, невозможность стоять и ходить на носках. При осмотре: атлетическое пропорциональное телосложение, хорошо развитые мышцы верхнего плечевого пояса, туловища, бедер, на фоне которых отмечалось уменьшение объема мышц голени (рис. 1); рост — 174 см, масса тела — 76 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 30 см, предплечья — 28 см, бедра — 52 см, голени — 32 см, без асимметрии. Кистевая динамометрия — 34 кг. Краниальные мышцы и верхний плечевой пояс интактны. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, равномерные. Коленные рефлексы равномерно снижены, ахилловы — отсутствуют.

Родители (отец 1931 г. р., мать 1935 г. р.) родом из села Чернавка Панинского района Воронежской области; здоровы и не предъявляли жалоб на мышечную слабость в ногах. Из 7 братьев и сестер аналогичное заболевание со сходными признаками наблюдалось у старшего брата В. 1969 г. р. Осмотр в 1992 г. в МГК отца больного, 61 года: хорошее физическое развитие, рост — 172 см, масса тела — 82 кг, окружность груди — 100 см, плеча — 31 см, бедра — 57 см, голени — 37 см. Атрофийные мышцы, парезы конечностей не выявлено. Сухожильные рефлексы с конечностей равномерные, живые. Осмотр

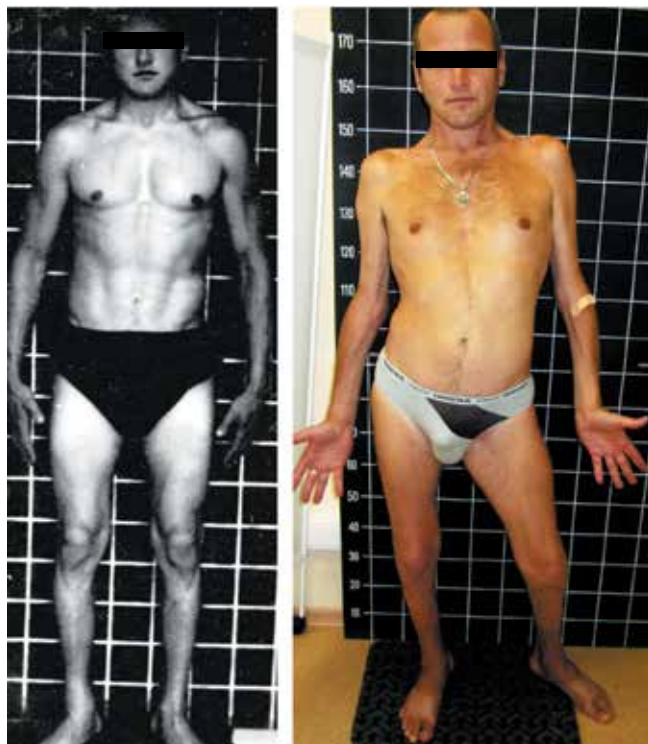


Рис. 1. Пробанд Ю.: а — внешний вид (II:7) в возрасте 20 лет (атлетическое телосложение с гипотрофией мышц голеней); б — в возрасте 41 года: выраженная атрофия мышц дистальных сегментов конечностей (голеней и предплечий), мышц бедер, плечевого пояса, туловища

матери больного, 58 лет: неврологический статус без особенностей. Атрофий мышц и парезов конечностей не установлено. Все сухожильные рефлексы живые, $D=S$. Старшие 5 детей в семье, со слов родителей, здоровы, нарушения походки и уменьшения объема мышц нет (рис. 2).

По данным ЭМГ при тестировании моторных и сенсорных волокон периферических нервов отклонения от нормы скорости распространения возбуждения (СРВ) не выявлено. При игольчатой ЭМГ (иЭМГ) в икроножной и передней большеберцовой мышцах зарегистрирована спонтанная активность в виде единичных потенциалов фибрилляций (ПФ), положительных острых волн (ПОВ)

и комплексных повторяющихся разрядов. Характер изменения потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) (полифазные, укороченные по длительности) позволил предположить первично-мышечный уровень поражения.

При повторном осмотре больного через 5 лет (1997) отмечено медленное прогрессирование симптомов с нарастанием затруднений при выполнении привычных движений. Появилась слабость в ногах при подъеме по лестнице, ухудшилась походка. Мышечные атрофии голеней и бедер больше в нижней и средней третях (окружность уменьшилась на 1,5–2,0 см). Сухожильные, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Пациент не мог стоять и ходить на носках, с трудом ходил на пятках. СРВ по нервам в пределах нормальных значений. Диагноз: миопатия, дистальная форма, ауто-сомно-рецессивный тип наследования. На врачебно-трудовой экспертной комиссии установлена III группа инвалидности; сегодня имеет II группу.

При осмотре в МГК 07.08.2013 в возрасте 41 года наряду с нарушением походки наблюдалось затруднение при вставании из положения сидя, уменьшение объема мышц голеней, бедер, предплечий, туловища (см. рис. 1). Рост — 174 см, масса тела — 70 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 23/25 см (–5 см), предплечья — 24/23 см (–4 см), бедра — 49/50 см (–3 см), голени — 29 см (–3 см). Неврологический статус: функции черепных нервов — без особенностей, глазодвигательные и жевательные мышцы, мимическая мускулатура — интактны. В скелетной мускулатуре у больного отмечалась значительная отрицательная динамика. Существенно выросли парезы и атрофии мышц конечностей и туловища. Передвигался самостоятельно с трудом, применяя при этом опору. Походка по типу «утиной» с элементами ступажа. Со стула вставал, используя приемы Говерса. Грубые атрофии мышц плечевого пояса: *mm. deltoideus, biceps brachii, pectoralis major, rhomboideus, flexor carpi ulnaris*; в меньшей степени — *mm. latissimus dorsi, vastus lateralis, biceps femoris, gastrocnemius* (преимущественно медиальных порций с обеих сторон); атрофия мышц голеней, гипотрофия мышц плечевого пояса, спины, бедер. Тонус в перечисленных мышцах снижен. Кистевая динамометрия:

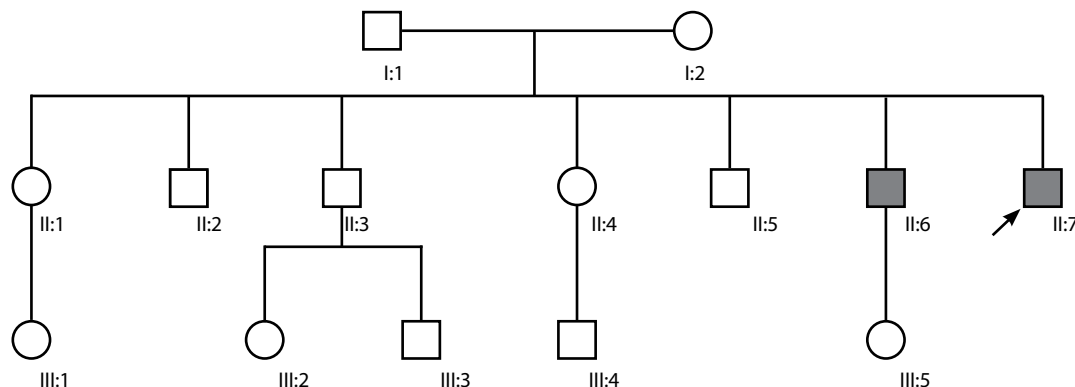


Рис. 2. Родословная пробанда Ю. (обозначен стрелкой): здоровые родители (I:1 и I:2), здоровые братья и сестры (II:1–II:5), больной сибс (II:6)

слева — 18 кг, справа — 19 кг; клинически в проксимальных отделах рук — до 2 баллов, тыльных сгибателях стоп — 3,0—3,5 балла, подошвенных сгибателях — 0—1 балл, сгибателях бедер — 2 балла. Выраженный вялый дистальный и проксимальный тетрапарез. Сухожильные рефлексы с бицепсов, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Руки поднимает вверх рывком. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга неустойчив из-за пареза.

Биохимический анализ крови от 07.08.2013: КК 2528 Ед/л (норма 38—171 Ед/л).

По данным ЭМГ от 08.10.2013 — СРВ по двигательным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена; иЭМГ: в т. biceps brachii dex спонтанной активности нет; средняя длительность ПДЕ уменьшена на 52 % (5,6 мс при норме 11,0 мс); средняя амплитуда снижена до 318 мкВ (норма 750 мкВ), полифазные потенциалы — 25 %.

Заключение: ЭМГ-признаки первично-мышечного процесса.

Рентгеновская КТ мышц бедер и голени от 06.08.2013: признаки выраженных относительно симметричных мышечных атрофий, преимущественно задних групп мышц бедер и голени с частичным замещением жировой тканью (рис. 3).

Старший брат пробанда В., 1969 г. р., осмотрен в МГК в возрасте 23 лет в связи с обследованием брата. На приеме предъявлял жалобы на нарушение походки, слабость в ногах, уменьшение объема мышц голени (рис. 4).

Физическое развитие до 18 лет хорошее, занимался спортом. Окончил среднюю школу. В возрасте 21 года призван в армию, где впервые почувствовал слабость в ногах (1990). Направлен в госпиталь, где был установлен диагноз: энцефаломиелит. В возрасте 22 лет перенес болезнь Боткина с высоким уровнем трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 356 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 1326 Ед/л, билирубин — 21,4 мкмоль/л).

Атлетического телосложения, хорошо развитые мышцы верхнего плечевого пояса, туловища, бедер, при этом отмечалось уменьшение объема мышц голени, больше справа. Рост — 175 см, масса тела — 69 кг, окружность

груди — 94 см, плеча — 29 см, предплечья — 27 см, бедра — 52 см, голени справа — 32 см, слева — 34 см. Кистевая динамометрия — 36 кг. Сухожильные рефлексы с рук средней живости. Коленные рефлексы равномерно снижены, ахилловы — отсутствуют. При ЭМГ выявлены нормальная СРВ по периферическим нервам рук и ног, при иЭМГ — спонтанная активность в виде единичных ПФ и ПОВ в икроножной и передней большеберцовой мышцах; ПДЕ полифазные, укороченные по длительности, что свидетельствует о первично-мышечном уровне поражения.

При повторном осмотре через 5 лет в возрасте 28 лет (1997) отмечено прогрессирование симптомов: затруднение при выполнении привычных движений, слабость в ногах при подъеме по лестнице, нарушение ходьбы. Мышечные атрофии бедер и голени, больше в нижней и средней третях: объем мышц справа — 29 см, слева — 30 см (уменьшились в окружности на 1,5—2,0 см). Сухожильные, карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Не мог стоять и ходить на носках, с трудом ходил на пятках. СРВ в норме.

Биохимический анализ крови от 2003 г.: АСТ — 86 Ед/л (норма до 37 Ед/л), АЛТ — 116 Ед/л (норма до 41 Ед/л), билирубин — 21,5 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,95 мкмоль/л (норма до 5,1 мкмоль/л). Уровень КК — 3873 Ед/л, креатинин — 51,4 мкмоль/л.

Диагноз: миопатия, поясно-конечностная форма, аутомно-рецессивный тип наследования. На врачебно-трудовой экспертной комиссии установлена III группа инвалидности; сегодня имеет II группу.

При осмотре в МГК 07.08.2013 в возрасте 44 лет (см. рис. 4): рост — 174 см, масса тела — 70 кг, окружность груди — 96 см, плеча — 23/25 см (—5 см), предплечья — 24/23 см (—4 см), бедра — 49/51 см (—3 см), голени — 29 см (—3 см).

Неврологический статус: функции черепных нервов без особенностей, глазодвигательные мышцы, мимическая мускулатура и жевательные мышцы интактны. В скелетной мускулатуре у больного отмечается значительная отрицательная динамика: существенно выросли парезы и атрофии мышц конечностей и туловища. Передвигается самостоятельно, но с трудом. Походка

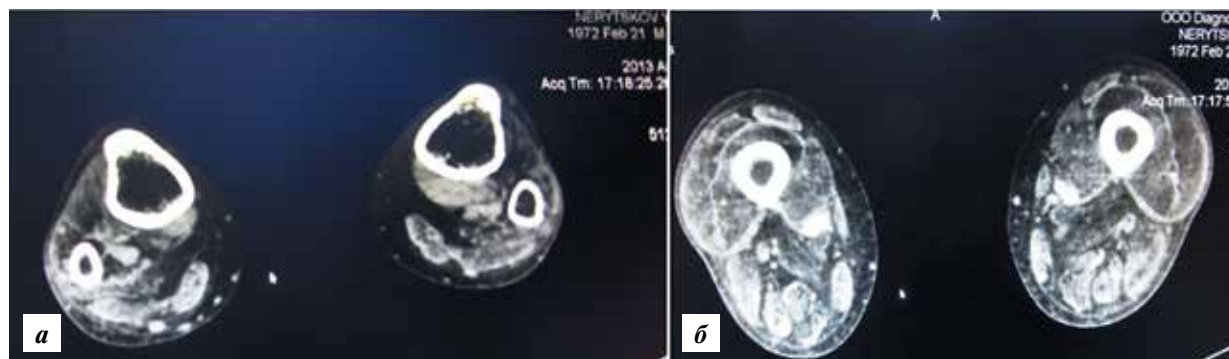


Рис. 3. Рентгеновская КТ мышц на уровне средней трети голени (а) и бедер (б): признаки дистрофии мышц бедер и преимущественно икроножных и перонеальных мышц голени с частичным замещением жировой тканью

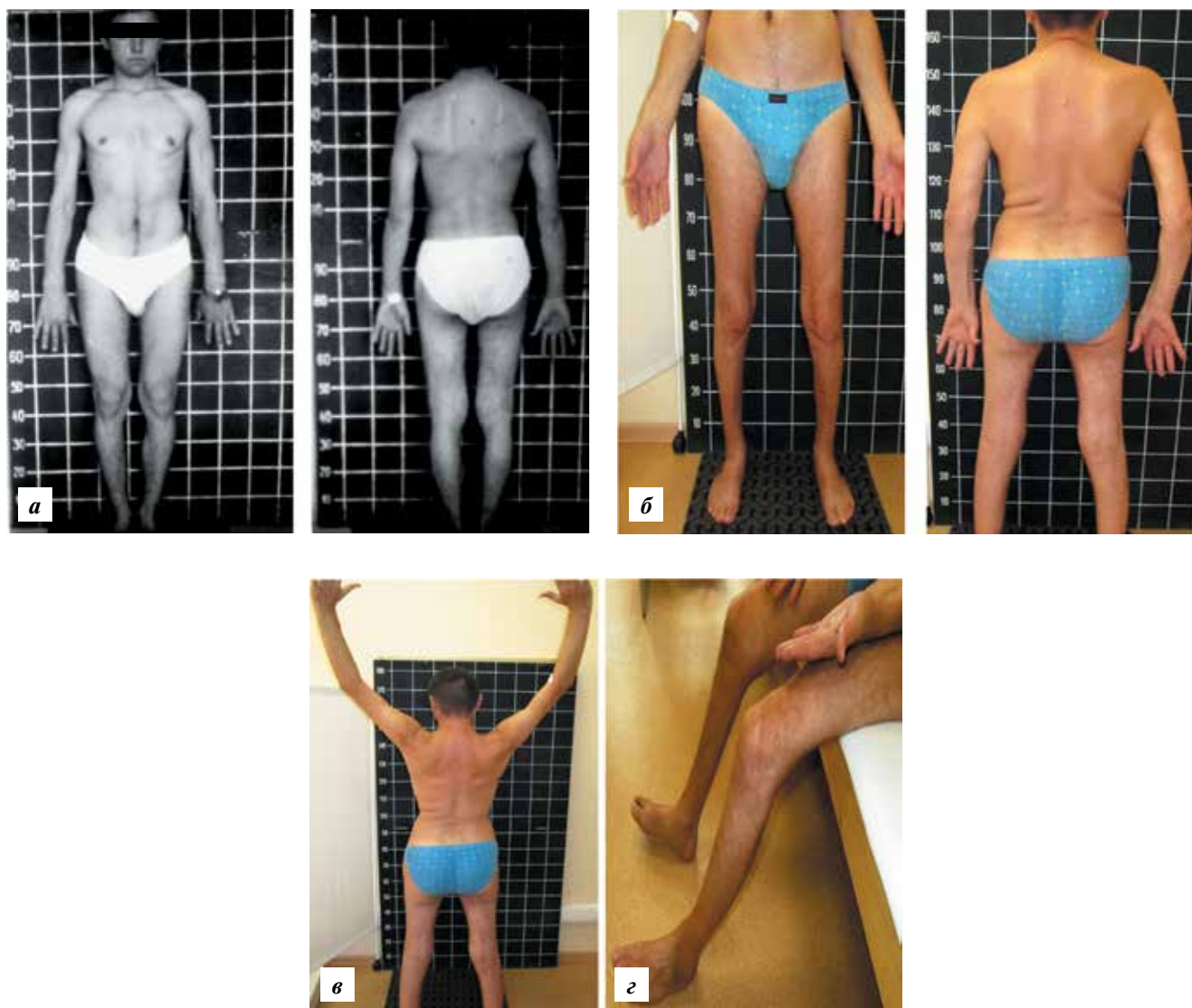


Рис. 4. Пробанд В.: а — общий вид (II:б) в возрасте 23 лет (атлетическое телосложение, развитые мышцы плечевого пояса контрастируют с гипотрофией икроножных мышц); б — выраженные атрофии мышц дистальных отделов конечностей (голеней и предплечий), гипотрофии бедер, плечевого пояса и туловища с ММ в возрасте 44 лет; в — относительная сохранность активных движений в плечевом поясе (подъем рук вверх и их удержание); г — относительная сохранность экстензорной группы мышц стоп при выраженной атрофии

по типу «утиной» с элементами степпажа. Отмечаются атрофии мышц голеней, гипотрофия мышц плечевого пояса, спины, бедер, атрофии мышц плечевого пояса (*mm. deltoideus, biceps brachii, pectoralis major, rhomboideus, flexor carpi ulnaris*, в меньшей степени — *mm. latissimus dorsi, vastus lateralis, biceps femoris, gastrocnemius*, преимущественно медиальных порций с обеих сторон), тонус в перечисленных мышцах снижен. Кистевая динамометрия: слева — 22 кг, справа — 21 кг; клинически в проксимальных отделах рук — до 3 баллов, тыльных сгибателей стоп — 3,5 балла, подошвенных — 1–2 балла, сгибателей бедер — 2 балла. Выраженный вялый дистальный и проксимальный тетрапарез. Сухожильные рефлексy с бицепсов, карпорадиальные и коленные рефлексy отсутствуют, ахилловы — средней живости, D = S. Руки поднимает вверх с усилием. Пальце-носовую пробу выполняет удов-

летворительно, неустойчивость в позе Ромберга связана с вялым дистальным нижним парапарезом.

Биохимический анализ крови от 07.08.2013: КК — 2841 Ед/л.

По данным ЭМГ от 08.10.2013: СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов не изменена; иЭМГ: в т. *Tibialis ant. dex* спонтанной активности нет. Средняя длительность ПДЕ уменьшена на 23 %, средняя амплитуда — 803 мкВ, полифазия — 10 %.

Заключение: ЭМГ-признаки первично-мышечного поражения.

По результатам ДНК-анализа гена *DYSF* методом полноэкзомного секвенирования обнаружена ранее описанная миссенс-мутация (*Chr2:71894607C>T*) в гомозиготном состоянии, приводящая к замене в полипептидной цепочке *DYSF* p.Arg1768Trp (NM_003494) (рис. 5). Таким

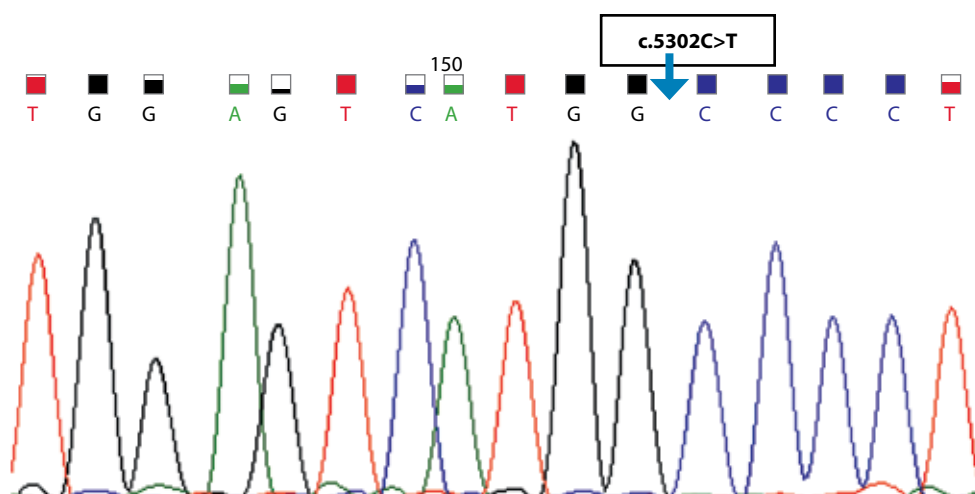


Рис. 5. Электрофореграмма прямого секвенирования по Сенгеру гена *DYSF* у пробанда с ММ: однонуклеотидная замена (миссенс-мутация) C>T в кодоне 5302 в гомозиготном состоянии, что привело к замене Arg1768Trp в полипептидной цепочке

образом, диагноз ММ у обоих братьев был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Обсуждение

У обследованных 2 больных братьев от здоровых родителей дебют заболевания приходится на возраст 18–20 лет без предшествующего отягощенного анамнеза (оба были призваны служить в армию и активно занимались спортом). В период службы постепенно развились и нарастали слабость и атрофии мышц голени, по причине которых более 20 лет назад были обследованы в МГК. При первичном осмотре гипотрофии мышц голени контрастировали с общим атлетическим развитием скелетной мускулатуры плечевого пояса и туловища. Затруднение вызывала ходьба на носках, что нетипично для миопатии, которая в первую очередь затрагивает перонеальную группу мышц. Больные при невральной амиотрофии испытывают сложности при стоянии и ходьбе, прежде всего на пятках. Только при диффузной мышечной атрофии голени, которая проявляется в более поздней стадии заболевания, выявляются ступающая походка и невозможность ходить как на пятках, так и на носках.

Особенностями обсуждаемых случаев с позиций стандартного ЭМГ-исследования и основных клинических проявлений являлись выпадение сухожильных рефлексов с дистальных сегментов ног при их сохранности на руках, а также наличие нормальных величин СРВ и спонтанной активности (ПФ и ПОВ), что вполне согласовывалось с возможными невральными изменениями по аксональному типу. Однако анализ параметров ПДЕ с отсутствием признаков реиннервации заставляет также пересмотреть другие выявленные ЭМГ-изменения. Снижение длительности ПДЕ, амплитуды потенциалов и полифазия характерны для первично-мышечного уровня поражения. Наличие отдельных потенциалов высокой амплитуды не противоречит

первично-мышечному уровню поражения [15]. Несмотря на фенотипическое сходство, все вышесказанное послужило основанием для того, чтобы усомниться в диагнозе «невральная амиотрофия с аутосомно-рецессивным типом наследования». Продолженный поиск полностью подтвердил обоснованность проведенных диагностических исследований.

При повторном осмотре через 5 лет наблюдалась слабость в проксимальных отделах тазового пояса в виде появления походки по типу «утиной», симптома Говерса при подъеме из глубокого приседания. Позднее были выявлены высокие уровни КК в сыворотке крови, что нехарактерно для периферической нейропатии. При иЭМГ установлен первично-мышечный уровень поражения мышц бедер и голени. Диагноз миопатии стал очевиден, однако преимущественно дистальная форма требовала уточнения (на момент обследования не был известен не только ген, но даже генный локус для этой формы).

Ген *DYSF*, который состоит из 55 экзонов, имеет размер 150 тыс. пар нуклеотидов. В нем установлено более 300 разных мутаций, большинство из которых уникальны. В нашем случае у больных братьев имеет место однонуклеотидная замена (миссенс-мутация) C>T в гомозиготном состоянии, что привело к замене Arg1768Trp в полипептидной цепочке и изменению функции белка дисферлина, который является интерактивным, взаимодействующим с кальпаином 3 (CAPN3) и обеспечивающим репарацию мембраны мышечных волокон. Отсутствие дисферлина или его недостаточная активность приводят к альтерации мышечной мембраны и, как следствие, повышению уровня КК в сыворотке крови, что может быть выявлено у больных уже в пресимптоматической стадии. Потеря мышечными волокнами КК неизбежно ведет к некротическим изменениям и по мере прогрессирования — к нарушению двигательных функций пациента. Остается нерешенным вопрос

о первоначальном вовлечении преимущественно дистальных мышц ног и последовательности включения других групп мышц. Клинический полиморфизм присущ ДП при разных подтвержденных мутациях гена *DYSF* и отмечен в большинстве исследований, что может объясняться разной степенью нарушений функциональной активности дисферлина. Однако требует разъяснения наличие 3 разных клинических паттернов у больных с одинаковой мутацией *DYSF*. Причиной этого могло быть наличие генов-модификаторов (*ANXA2*, *ANXA1*), влияющих на реализацию конечного эффекта. Нами прослежена динамика неврологического статуса у 2 родных братьев с диагностированными ДП и установлена последовательность развития миопатического процесса.

Заключение

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом ДП и их низкой распространенностью в популяции дифференциальная диагностика данных состояний и наследственных моторно-сенсорных нейропатий, полимиозита, других форм наследственных миопатий является трудной задачей для врача-невролога, особенно в дебюте болезни, а в sporadических случаях может поставить специалиста в тупик. Выработка четких диагностических критериев должна обеспечить правильный выбор тактики ведения больного и оптимизировать отбор молекулярно-генетических методов для верификации диагноза и генетического прогноза в семьях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Urtizberea J.A. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. Нервно-мышечные болезни 2012;(2):20–8. [Andoni Urtizberea J. Dysferlinopathy: a problem beyond the scope of distal myopathies. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(2):20–8. (In Russ.)].
2. Bushby K.M. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. Hum Mol Genet 1999;8(10):1875–82.
3. Bushby K.M. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. Brain 1999;122:1403–20.
4. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol 2014;33(1):1–12.
5. Miyoshi K., Kawai H., Iwasa M. et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy: seventeen cases in eight families including an autopsied case. Brain 1986;109:31–54.
6. Illa I., Serrano-Munuera C., Gallardo E. et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. Ann Neurol 2001;49(1):130–4.
7. Weiler T., Bashir R., Anderson L. et al. Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene(s). Hum Mol Genet 1999;8(5):871–7.
8. Bashir R., Keers S., Strachan T. et al. Genetic and physical mapping at the limb-girdle muscular dystrophy locus (LGMD2B) on chromosome 2p. Genomics 1996;33(1):46–52.
9. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Tanaka H. et al. Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy. Brain 1996;119:1895–909.
10. Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. Nat Genet 1998;20(1):37–42.
11. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Greenberg C.R. et al. Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystrophy type 2B and distal myopathy. Neurology 2000;55(12):1931–3.
12. Takahashi T., Aoki M., Suzuki N. et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(4):433–40.
13. Nguyen K., Bassez G., Krahn M. et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol 2007;64(8):1176–82.
14. Urtizberea J.A., Bassez G., Leturcq F. et al. Dysferlinopathies. Neurol India 2008;56(3):289–97.
15. Никитин С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии. Нервно-мышечные болезни 2015;5(2):16–24. [Nikitin S.S. Electromyographic stages of the denervation – reinnervation process at neuro-muscular diseases: need to be revised. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015;5(2):16–24. (In Russ.)].