



# Разнообразие фенотипов, связанных с геном *VCP*: клиническое наблюдение и обзор литературы

Г.Е. Руденская, О.Л. Миронович, А.Ф. Муртазина, О.А. Щагина

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

**Контакты:** Галина Евгеньевна Руденская rudenskaya@med-gen.ru

**Введение.** Ген *VCP*, кодирующий многофункциональный белок валозин, вызывает ряд редких аутосомно-доминантных клинических форм с поздним началом и разнообразными симптомами (мышечная дистрофия, в части случаев с включениями в мышцах; костная болезнь Педжета; лобно-височная деменция; боковой амиотрофический склероз; более редкие симптомы), сочетания которых варьируют, в частности, внутрисемейно. Редкость патологии и необычное сочетание симптомов затрудняют клиническую диагностику. Молекулярно-генетические методы необходимы для установления диагноза.

**Цель исследования** – описать первый российский семейный случай *VCP*-связанной патологии, диагностированный методом клинического экзомного секвенирования, представить обзор литературы о малоизвестной болезни.

**Материалы и методы.** В русской семье с 4 больными в 2 поколениях обследованы 2 больных, 3 клинически здоровых возможных гетерозиготных носителей и мать больных, не имеющая риска носительства; получены сведения о 2 умерших больных. Методы: клиничко-генеалогический; биохимические: определение креатинфосфокиназы и альфа-глюкозидазы в крови; молекулярно-генетические: клиническое экзомное секвенирование, семейная верификация по Сэнгеру, биоинформатический анализ.

**Результаты.** У пробанда 48 лет и его брата 50 лет с прежним диагнозом наследственной нейропатии выявлена проксимальная мышечная дистрофия с началом в 43–45 лет, быстрым прогрессированием и умеренно повышенным уровнем креатинфосфокиназы (341–572 Ед/л). У пробанда с 45 лет болезнь Педжета; брат в этом плане не обследован, клинических симптомов нет. У обоих нет явной деменции (специальное обследование не проводили). Третий брат с 32 лет страдал типичным боковым амиотрофическим склерозом, очевидно, в сочетании с деменцией; умер в 43 года, головной мозг в протоколе аутопсии не описан. Отец с 40 лет с трудом ходил, с 43 лет с опорой; интеллект, речь, глотание не страдали; не обследован: умер в 48 лет (болезнь сердца?). Клиническое экзомное секвенирование у пробанда выявило в экзоне 5 гена *VCP* частую мутацию с.463C>T (р.Arg155Cys) в гетерозиготном состоянии. При семейном секвенировании по Сэнгеру мутация найдена у пробанда и брата, а также у здоровых сестры 36 лет, дочери 22 лет и сына 15 лет (доклиническая стадия болезни).

**Выводы.** Наблюдение иллюстрирует многообразие *VCP*-связанной патологии и важность учета в клинической диагностике всего спектра фенотипов. Установленный диагноз позволяет проводить медико-генетическое консультирование в семьях.

**Ключевые слова:** ген *VCP*, экзомное секвенирование, частая мутация, внутрисемейное разнообразие, мышечная дистрофия, болезнь Педжета, боковой амиотрофический склероз

**Для цитирования:** Руденская Г.Е., Миронович О.Л., Муртазина А.Ф., Щагина О.А. Разнообразие фенотипов, связанных с геном *VCP*: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2021;11(1): 25–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38.

## Diversity of *VCP*-related phenotypes: case report and literature review

G.E. Rudenskaya, O.L. Mironovich, A.F. Murtazina, O.A. Shchagina

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Galina Evgenyevna Rudenskaya rudenskaya@med-gen.ru

**Background.** Gene *VCP* encoding multifunctional protein valosin produces a number of rare autosomal dominant late-onset disorders with multiple symptoms (muscular dystrophy with inclusion bodies in part of cases, Paget

disease of bone, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis and few others) in different combinations often varying in one family. Rare unusual phenotypes are difficult for recognition. Molecular methods facilitate diagnostics.

**Objective:** to describe first Russian *VCP*-related familial case detected by exome sequencing and present a review on poorly known disorder.

**Materials and methods.** In a Russian family with 4 patients in 2 generations 6 persons were examined: 2 patients, 3 clinically unaffected possible heterozygous carriers and patient's mother with no genetic risk; medical information was received about two deceased patients. Methods: clinical and genealogical; biochemical: blood creatine kinase, alpha-glucosidase; molecular: clinical exome sequencing, Sanger familial sequencing, bioinformatical analysis.

**Results.** In 48-year-old proband and 50-year-old brother whose former diagnosis was hereditary neuropathy proximal muscular dystrophy with onset in 43–45 years, rapid progression and moderately raised creatine kinase (341–572 U/l) was found out. Since 45 years the proband also had Paget disease. Both brothers had no evident dementia (neuropsychological examination was not performed). The younger brother since 32 years suffered typical amyotrophic lateral sclerosis, evidently combined with dementia, he died in 43 years being severely disabled; brain is not described in autopsy record. The father had rapidly progressing walking difficulties since 40 years without mental, speech or swallowing disturbances; he was never examined and died in 48 years of heart disease (?). Clinical exome sequencing in the proband detected in *VCP* exon 5 one of common mutations c.463C>T (p.Arg155Cys) in heterozygous state. Familial Sanger sequencing found out the mutation in him, in the brother and in clinically unaffected 36-year-old sister, 22-year-old daughter and 15-year old son, thus diagnosing preclinical stage of the disease.

**Conclusions.** The case illustrates diversity of *VCP*-related disorders and necessity to take into consideration all phenotype spectrum. DNA-confirmed diagnosis permits genetic counseling.

**Key words:** gene *VCP*, exome sequencing, common mutation, intrafamilial variability, muscular dystrophy, Paget disease, amyotrophic lateral sclerosis

**For citation:** Rudenskaya G.E., Mironovich O.L., Murtazina A.F., Shchagina O.A. Diversity of *VCP*-related phenotypes: case report and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(1):25–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38

## Введение

Ген *VCP* (valosin-containing protein; валозинсодержащий белок; локус 9p.13.3) кодирует широко экспрессирующийся многофункциональный белок валозин, принадлежащий к семейству AAA (ATPase associated with various activities; АТФ-ассоциированные с разнообразным действием). Валозин, участвующий во многих процессах — от биогенеза органелл до убиквитинзависимого протеолиза, вызывает ряд редких клинических форм с аутосомно-доминантным (АД) наследованием, началом во взрослом возрасте и поражением нескольких систем: мышечной, различных отделов центральной нервной системы, костной, реже — других. Самый частый симптом — проксимальная мышечная дистрофия (МД), обозначаемая по морфологическим особенностям у части больных как миопатия с включениями (МВ). Основным признаком вовлечения головного мозга — лобно-височная деменция (ЛВД). Характерно поражение мотонейронов — боковой амиотрофический склероз (БАС). Системная остеолитическая патология костей — ранняя болезнь Педжета (БП). Описаны более редкие симптомы. Поражение отдельных систем может быть изолированным, но обычно сочетается в разных комбинациях, причем фенотипы варьируют внутрисемейно. Самая частая нозологическая форма — Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 1 (IBMPFD1), OMIM: 167320; МВ с ранней болезнью Педжета с/без ЛВД 1 (МВПЛВД1). Название считают малоудачным и по звучанию, и по сути (мышечные вклю-

чения выявляют лишь в 35–40 % случаев, причем при далеко зашедшей болезни, частота БП составляет около 40 %, вместе с тем, есть и другие симптомы), однако альтернативное обозначение “multisystem proteinopathy 1” (многосистемная протеинопатия 1) неинформативно клинически. «Тип 1» означает наличие крайне редких наблюдений фенотипа МВПЛВД, связанного с генами *HNRNPA1* и *HNRNPA2B1* (соответственно типы 2 и 3), однако чаще, имея в виду *VCP*-связанную форму, тип не указывают. *VCP*-ассоциированный БАС имеет собственное обозначение: БАС-14 (син.: БАС с/без ЛВД, OMIM: 613954), но он тесно связан с МВПЛВД: встречается в тех же семьях, часто сочетается с БП. Сложность номенклатуры отражает сложность патологии, тем более что появляются данные о клинических вариантах и связи гена *VCP* с другими болезнями: паркинсонизмом, полинейропатией, спастической параплегией. *VCP*-связанная патология малоизвестна врачам и, очевидно, не всегда клинически диагностируется. Методы высокопроизводительного экзомного секвенирования (massive parallel sequencing, MPS) принципиально расширили возможности диагностики, но и до появления MPS ряд случаев с предварительным клиническим диагнозом был подтвержден прямым анализом гена, идентифицированного в 2004 г. [1]. ДНК-верификация — обязательное условие постановки диагноза [2]. Наш семейный случай *VCP*-связанной патологии, диагностированный методом клинического экзомного секвенирования (вариант MPS), — первое российское наблюдение.

## Материалы и методы

В русской семье Д. из Тульской области клинически и молекулярно-генетически обследованы 5 человек 15–50 лет: 2 больных и 3 клинически здоровых – возможных гетерозиготных носителей; в ДНК-диагностике участвовала также 73-летняя здоровая мать больных, не имеющая риска (родственников из неотягощенной ветви семей привлекают к семейному ДНК-анализу для оценки связи найденной мутации/варианта с болезнью). Получены клинические сведения о 2 умерших больных.

Методы: клиничко-генеалогический; биохимические: определение альфа-глюкозидазы в сухом пятне крови, определение креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке; молекулярно-генетические: клиническое экзомное секвенирование с последующей семейной верификацией по Сэнгеру.

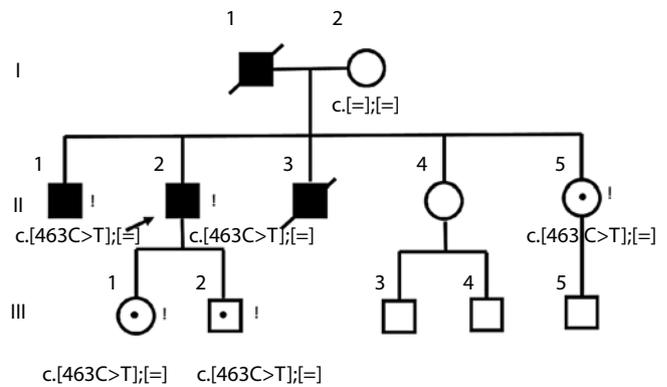
Анализ ДНК пробанда проведен на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 п. о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов, описанных на данный момент как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> [3].

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT) и методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использована база Genome Aggregation Database [4]. Для оценки патогенности выявленных при экзомном секвенировании вариантов был проведен анализ сегрегации в семье методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. В качестве матрицы для проведения секвенирования использовали фрагменты, полученные после проведения полимеразной цепной реакции. Автоматическое секвенирование выполнялось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems). Оценка патогенности и причинности генетических вариантов выполнялось в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами MPS [5].

## Результаты

Родословная семьи Д. представлена на рис. 1.

**Пробанд** 48 лет (II-2 на рис. 1), инвалид III группы, обратился в консультативное отделение ФГБНУ «Ме-



**Рис. 1.** Родословная семьи Д. Пробанд II-2 обозначен стрелкой. Черным цветом обозначены больные члены семьи; белым – клинически здоровые члены семьи; фигуры с точкой – бессимптомные на момент осмотра носители патогенного варианта c.463C>T (p.Arg155Cys) гена VCP; перечеркнутые фигуры – умершие члены семьи; ! – лично осмотренные члены семьи. Генотипы больных по варианту c.463C>T (p.Arg155Cys) гена VCP представлены под соответствующей фигурой

**Fig. 1.** Genealogy of the family D. Proband II-2 is indicated by an arrow. Black color indicates affected family members; white color indicates clinically healthy family members; figures with a dot are asymptomatic carriers of the pathogenic variant c.463C>T (p.Arg155Cys) of the VCP gene at the time of examination; crossed figures – deceased members of the family; ! – clinically examined members of the family. Genotypes of patients with variant c.463C>T (p.Arg155Cys) of the VCP gene are presented under the corresponding figure

дико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (МГНЦ) с жалобами на слабость рук и ног, трудность ходьбы, костные боли (позвоночник, плечевой пояс, таз). Направлен генетиком с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» (НМСН), так как этот диагноз установлен у брата 50 лет. Слабость ног и трудности ходьбы были у отца, умершего в 48 лет. Младший брат страдал БАС, умер в 43 года. Более полные данные о болезни родственников см. ниже. Сестры и дети здоровы. Пробанд в течение 5 лет ощущает слабость рук и ног, похудение рук; явное прогрессирование в последние 2 года, с трудом справляется с работой (водитель), в течение года ходит с тростью, особенно затруднен подъем по лестнице, при падениях не может встать без опоры, «выпятился живот, как у брата». Кардиомиопатии нет. Уровень КФК умеренно повышен: 468 Ед/л (однократное исследование). В заключении по электронейрографии (ЭНМГ) указана аксональная полинейропатия, однако неполные данные (без игольчатого исследования) не позволяют достоверно определить уровень поражения. Костные боли беспокоят 2–3 года; при рентгенографии выявили множественные изменения в костной ткани: участки уплотнения с очагами деструкции (рис. 2), проводили дифференциальный диагноз с метастазами онкологического заболевания неустановленной первичной локализации, миеломной болезнью, другими болезнями крови. В результате комплексного обследования, включавшего компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию

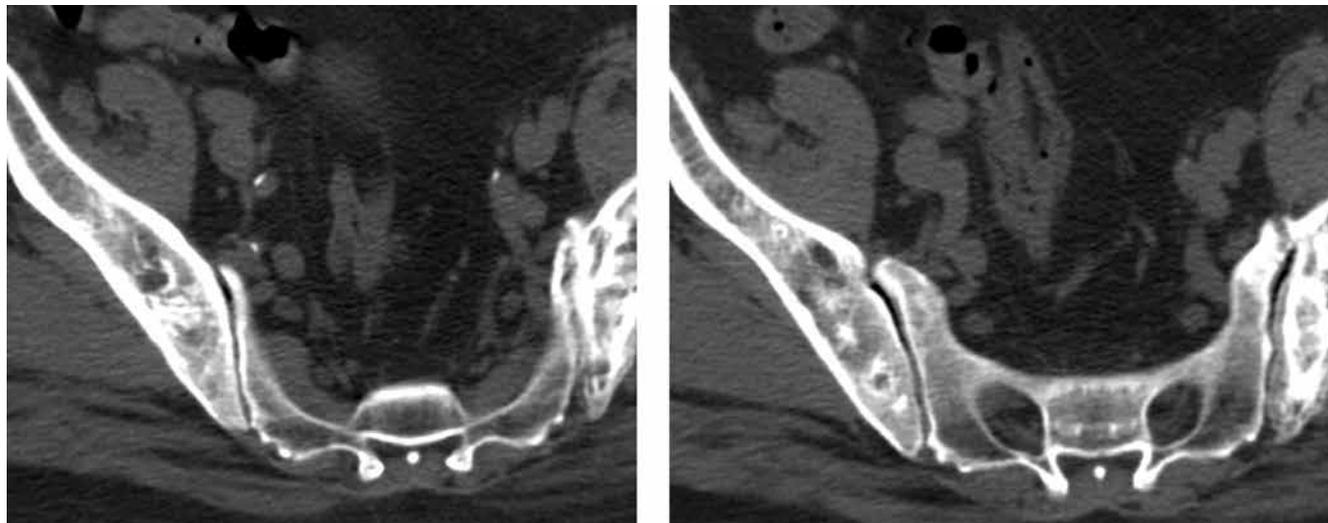


Рис. 2. Компьютерная томография костей таза пробанда: визуализируются множественные очаги остеосклероза и деструкции костной ткани  
Fig. 2. Computed tomography of proband's pelvis demonstrates multiple areas of lucency and sclerosis of the bones

(МРТ), сцинтиграфию и денситометрию скелета, повторные исследования гемограмм, миелограмм, иммунограмм, онкомаркеров, содержания в крови щелочной фосфатазы (ЩФ), электролитов, витаминов, диагностирована БП с распространенным костно-суставным поражением. Наблюдается ревматологом; при лечении бисфосфонатами боли уменьшились, нормализовался уровень ЩФ – основного биохимического показателя БП: до лечения – 208–220 Ед/л (норма 40–130 Ед/л), через год – 72 Ед/л. Страдает также сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, гастритом. В неврологическом статусе: функции черепных нервов в норме; гипотрофия мышц плечевого пояса, проксимальная слабость рук (подъем  $<90^\circ$ ), легкая слабость кистей  $D > S$  (был перелом правой кисти), гиперлордоз поясничного отдела, выступающий живот, амиотрофии ног нет, умеренно высокий свод стоп, сила ног снижена диффузно  $S > D$ , не ходит на носках и пятках, миопатические приемы, походка миопато-паретическая с преобладанием миопатического компонента, арефлексия рук и ног, миотония не выявляется, чувствительность сохранна, тремор рук при статическом напряжении; речь, интеллект не нарушены.

Несмотря на диагноз НМСН у брата (со слов), картина болезни указывала на позднюю МД, вероятно, АД. Мы не сразу связали МД у пробанда с БП, а также с БАС у умершего брата. Клинически исключили миотоническую дистрофию типов 1 и 2, МД Ландузи–Дежерина, АД МД Эмери–Дрейфуса. Так как болезнь отца могла иметь другое происхождение и не исключалось аутосомно-рецессивное (АР) наследование, в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ энзимодиагностикой исключили позднюю болезнь Помпе как имеющую специфичное лечение. Определен уровень КФК: 572 Ед/л. После диагностического поиска высоковероятным стал диагноз МВПЛВД.

Поскольку секвенирование гена *ISCP* рутинно в МГНЦ не проводится, для ДНК-диагностики использовали клиническое экзомное секвенирование, выявившее в экзоне 5 гена *ISCP* гетерозиготную миссенс-мутацию  $c.463C>T$  (p.Arg155Cys), неоднократно описанную ранее [1, 6–11]. Вторая находка при MPS – не описанный как патогенный гетерозиготный вариант в гене *FBNI* (одном из связанных с синдромом Марфана) – расценена как диагностически незначимая.

После этого обследована семья: больной брат, клинически здоровые дочь, сын и одна из сестер (вторая отказалась от обследования); в верификации по Сэнгеру участвовала мать.

**Брат пробанда** 50 лет (II-1 на рис. 1) в 43 года перенес нетяжелое нарушение мозгового кровообращения с полным восстановлением, продолжал работать водителем. Через некоторое время стал подволакивать левую стопу (заметили окружающие), присоединилась слабость правой ноги, беспокоили поясничные боли. В 47 лет повторное нарушение мозгового кровообращения. Слабость ног и трудности ходьбы нарастали, появились слабость и похудение рук восходящего характера. С 47 лет инвалид II группы (с 49 лет бессрочно). Состояние тяжелее, чем у пробанда. Ходит с трудом даже с ходунками, при падении не может встать, из положения лежа садится медленно, с поворотом на бок, упором рук. Глотание не нарушено, бывают короткие эпизоды «вроде отрыжки», не связанные с едой. Страдает артериальной гипертензией. КФК ранее не определяли. В заключении по ЭНМГ поражение характеризуется как генерализованное аксонально-демиелинизирующее, очевидно, в связи со снижением амплитуды моторных ответов при стимуляционной ЭНМГ. Однако проанализированный нами протокол игольчатой ЭНМГ показал, что имеет место миогенный процесс: снижение средней длительности потенциалов двигательных

единиц в дельтовидной мышце, увеличение числа полифазных потенциалов двигательных единиц до 35–55 %; зарегистрирована единичная спонтанная активность; что касается снижения амплитуд моторных ответов, оно может быть и при первично мышечном процессе; исключено нейрональное поражение. Компьютерная томография головного мозга: постинсультная лакунарная киста левого полушария мозжечка. МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника: выраженный остеохондроз. По месту жительства и в одном из ведущих неврологических учреждений Москвы диагностировали НМСН. Осмотр: выраженный фолликулярный гиперкератоз рук и туловища; в неврологическом статусе: функция черепных нервов в норме; патологическая осанка: опущены плечи, усилен грудной кифоз, гиперлордоз поясничного отдела, выступающий «лягушачий» живот; форма стоп обычная; слегка снижена сила разгибателей шеи, выраженная генерализованная миопатия с амиотрофией: в руках больше проксимальная (подъем рук на 35–40°), в ногах – дистальная; рефлексы с рук и ног снижены/отсутствуют; цианоз и зябкость ног, объективно чувствительность в норме; координация (доступная оценке) и речь не нарушены; походка миопатопаретическая с преобладанием миопатического компонента, двусторонней опорой; интеллект невысокий без явных признаков деменции (специальное обследование не проводили). Выявлено легкое повышение уровня КФК: 341 Ед/л.

У 22-летней **дочери пробанда** (III-1 на рис. 1) единственная жалоба – зябкость рук; при осмотре: умеренно высокий свод стоп, коленные рефлексы оживлены, поликинетичны; других изменений не найдено. **Сын пробанда** 15 лет (III-2 на рис. 1) в связи с особым характером учебы регулярно проходит медицинские осмотры; жалоб нет, изменений в статусе не выявлено. **Сестра пробанда** 36 лет (II-5 на рис. 1) повторно оперирована по поводу врожденного порока сердца; неврологических жалоб нет; при осмотре: выраженные кожные стрии, крупноочаговая, почти сливная багровая гиперпигментация молочных желез без признаков воспаления; дерматологический диагноз? В неврологическом статусе: оживлены коленные рефлексы, в остальном норма.

При семейной верификации по Сэнгеру (секвенирование экзона 5 гена *ISCP*) мутация p.Arg155Cys подтверждена у пробанда, найдена у брата, сестры, дочери, сына и исключена у матери (I-1). Таким образом, подтвержден диагноз МВПЛВД у пробанда и брата. Повторные нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии у брата расценены как независимые. То же относится к кожной патологии у брата и сестры. Пробанду рекомендовано изменение группы инвалидности, брату – обследование на предмет возможной БП. У детей и сестры пробанда диагностирована доклиническая стадия (менее вероятно –

субклиническая форма) *ISCP*-связанной болезни, предсказать будущее течение которой невозможно. Дочери и сестре рекомендованы определение КФК и ЭНМГ, разъяснены риск для потомства и возможность дородовой/доимплантационной ДНК-диагностики. По морально-этическим соображениям мы не указали в заключениях и беседах с семьей вероятность ЛВД (не столь высокую). Наблюдающие больных врачи могут получить сведения о болезни из литературы, при необходимости связаться с нами.

От родственников получены сведения об умерших отце и брате.

**У отца пробанда** (I-1 на рис. 1), до болезни работавшего плотником, трудности ходьбы появились в 40 лет, с 43 лет был инвалидом II группы, ходил с опорой с трудом, вовлечения рук близкие не замечали; сильно похудел; речь, глотание не нарушились; память, восприятие не ухудшились; не обследован, диагноз неизвестен, умер в 48 лет (болезнь сердца?).

Медицинские документы **младшего брата** (II-3 на рис. 1) в семье не сохранились. С согласия родственников мы запросили и оперативно получили документы из Тульской городской клинической больницы скорой помощи, где больной умер. Суммированы сведения от родственников и из документов. Был разнорабочим, семьи не имел, злоупотреблял алкоголем; болезнь проявилась в 32 года: слабость, начавшаяся с пальца руки, стала генерализованной, больше выраженной в руках, чем в ногах; быстро нарушились речь и глотание, резко похудел. При ЭНМГ выявили нейрональный уровень поражения, при МРТ головного мозга – умеренную атрофию полушарий мозжечка. БАС диагностировали в 35 лет в Научном центре неврологии (документы оттуда оказались недоступны), в дальнейшем наблюдался по месту жительства, был инвалидом I группы. Болезнь прогрессировала, в последние 2 года жизни не ходил. Из выписки за 8 мес до смерти: диагноз: БАС, бульбоспинальная форма. Грубые нарушения речи, глотания; выраженный смешанный тетрапарез, больше дистальный, с грубой амиотрофией, слабость мышц шеи (свисающая голова), низкий уровень бытовой и социальной активности (требуется постоянная помощь при передвижении, приеме пищи и лекарств, пользовании туалетом), значительное сужение круга общения и интересов. При осмотре: пониженного питания, дыхание в нижних отделах легких резко ослаблено; в неврологическом статусе: память, внимание, критика снижены, при проверке памяти воспроизводит 3 из предложенных слов; фасцикуляции языка; дисфония, дисфагия, глоточные рефлексы высокие, небные дужки свисают; голова свисает, мышечный тонус снижен, грубая диффузная атрофия мышц лица, шеи, плечевого и тазового поясов, конечностей; деформация стоп по типу фридрейховых, выраженный проксимальный и грубый дистальный тетрапарез; не стоит без поддержки, не ходит,

самостоятельно садится и сидит; рефлексы с рук и ног живые, патологических рефлексов нет; поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены; тазовые функции в норме; фасцикуляции мышц плечевого пояса и бедер. В 43 года на фоне пневмонии и нарастающей дыхательной недостаточности госпитализирован в отделение реанимации, переведен на искусственную вентиляцию легких, умер через сутки. Патологоанатомический диагноз: болезнь двигательного нейрона: БАС с тетрапарезом, бульбарными расстройствами, амиотрофическим синдромом (клинически), дегенеративными изменениями ствола мозга и шейно-грудного отдела спинного мозга (гистологически); осложнения основного заболевания: гипостатическая пневмония, белково-энергетическая недостаточность. Причина смерти: а) гипостатическая пневмония; б) болезнь двигательного нейрона. Данных о состоянии головного мозга в протоколе аутопсии нет.

Таким образом, у отца, по описанию, была МД — основной симптом МВПЛВД, другие признаки могли проявиться позже либо отсутствовать. БАС у младшего брата — другой фенотип семейной болезни; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, нетипичные для БАС, и атрофия мозжечка настораживают в отношении *ICP*-связанной ЛВД, хотя для нее типично более позднее начало (см. ниже обсуждение).

Семья Д. демонстрирует несколько фенотипических вариантов *ICP*-связанной патологии: МВПЛВД с диагностированной БП и без явной (но не исключенной) БП у обследованных братьев; очевидно, МД у отца; БАС (возможно, с ЛВД) у умершего брата. Доклинические стадии болезни у 3 членов семьи могут развиваться в любой фенотип.

### Обсуждение

*ICP*-связанная патология является редкой, распространенность не установлена; в английском исследовании ее частота оценивается примерно как 1 случай на 300 тыс. человек, но исследование не является популяционным; так как часть случаев, очевидно, не выявляется, истинная распространенность может быть выше [2]. Несмотря на редкость, накоплен материал, что позволяет характеризовать симптомы, их разнообразие и сочетания. Соотношение полов при *ICP*-патологии в целом и ее отдельных признаках равное (хотя спорадические БП и БАС чаще встречаются у мужчин; ЛВД также больше подвержены мужчины). Приведем краткие характеристики основных симптомов МВПЛВД.

**Мышечная дистрофия (МВ)**, имеющаяся почти у всех больных с этой формой, начинается в среднем в начале 5-го десятилетия (разброс 25–60 лет) и сходна с поздней поясничноконечностной (ПК) МД, т. е. преобладает проксимальная слабость; однако по мере течения часто вовлекаются дистальные мышцы, МД приобретает генерализованный характер (как поражение ног у обоих обследованных братьев Д.), а в отдель-

ных случаях изначально имеет место дистальная МД [12]. Миалгия нехарактерна. Уровень КФК может быть нормальным, чаще умеренно повышен (как у тех же наших больных). ЭНМГ кроме преобладающего мышечного поражения нередко выявляет субклинические признаки невральное или нейрональное вовлечения [2, 6]. Почти у 1/3 больных МД — единственный симптом и более чем у 50 % больных — первый; многие долго наблюдаются с диагнозом других или недифференцированных МД. При мышечной биопсии чаще выявляют неспецифичные признаки МД. Включенные в название болезни МВ — обранные вакуоли, убикутин-положительные и/или TAR ДНК-связывающий белок 43 (TDP-43) — положительные включения — находят в части мышечных волокон у 35–40 % больных с МД, причем на далеко зашедшей стадии. Прогрессирование довольно быстрое, многие больные утрачивают ходьбу. На поздних этапах страдает дыхательная мускулатура. Смерть наступает на 5–7-м десятилетии от прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности.

**Болезнь Педжета** — 2-й по частоте признак. В основе этой полиэтиологической болезни (чаще не моногенной, хотя известен ряд генов) — ускоренное очаговое ремоделирование костной ткани, вызывающее боли в позвоночнике, плечевом поясе, бедренных костях, деформацию длинных трубчатых костей и/или черепа, патологические переломы; возможна тугоухость из-за сдавления слухового нерва утолщенными костями свода черепа. На рентгенограммах выявляют огрубление трабекул, утолщение кортикального слоя, пятнистый склероз черепа, таза, позвоночника, лопаток, затем других костей. Рентгенологические признаки обычно появляются за 10–15 лет до того, как болезнь диагностируют по клинической картине. Более информативно радиоизотопное сканирование, выявляющее очаги накопления изотопа. Лабораторные признаки: повышение уровней ЩФ (имевшееся у пробанда до лечения), пиридинолина и дезоксипиридинолина. Особенности *ICP*-связанной БП — более раннее начало (в среднем в 42 года с разбросом 25–60 лет), чем при типичной БП, хотя есть и ювенильные моногенные формы. Больные наблюдаются ревматологами, ортопедами, получают лечение бисфосфонатами.

**Лобно-височная деменция** при мутациях *ICP* может входить в состав МВПЛВД, сочетаться с БАС, редко бывает изолированной. Манифестирует в среднем в 56–57 лет — раньше, чем ЛВД другой этиологии. По некоторым данным, *ICP*-связанная ЛВД имеет патоморфологические отличия от таупатий, представляя собой самостоятельную форму [11], хотя другие исследования этого не подтверждают [13]. Нейропсихологические особенности общие: преобладание поведенческих изменений, нарушений экспрессивной и перцептивной речи, персеверации и т. п. при относительно сохранных памяти, ориентации и праксисе. Начальная стадия

проявляется забыванием слов, нарушением счета, восприятия, парафазией, легким снижением событийной памяти; на поздних стадиях развиваются алексия и аграфия, утрачиваются речь, понимание даже односложных инструкций. МРТ головного мозга выявляет атрофические изменения височной (передней части) и лобной долей. В последние годы показаны участие мозжечка и его визуализируемые изменения при разных вариантах ЛВД [14–16]. Можно предполагать, что атрофия мозжечка при МРТ у больного БАС в семье Д. (II-3), как и выраженное снижение интеллекта, были проявлением атипично ранней *ICP*-связанной ЛВД (описано ее начало даже в 30 лет [8]), хотя лобно-височная атрофия в МРТ-заключении больного не отмечена. Другой причиной атрофии мозжечка и деменции могло быть злоупотребление алкоголем, но оно не было таким длительным и массивным, чтобы само по себе вызвать эти расстройства; однако данный фактор мог усугубить и ускорить проявление *ICP*-связанной ЛВД.

Три частых признака, а также представленные ниже синдром БАС и более редкие симптомы, как правило, сочетаются в различных комбинациях.

Наблюдения необычного симптомокомплекса, характерного для *ICP*-связанной патологии, появились в «домолекулярную эру». У 4 из 6 sibсов и, вероятно, у умершей матери сочетались МД и БП (у матери – в легкой форме), у одной сестры был только локальный вариант БП [17]. Случай сочетания БП и БАС у 53-летнего больного был несемейным [18]. W. Tucker и соавт. [19] описали разветвленную семью из США (12 больных в 3 поколениях) с АД сочетанным нервно-мышечным, скелетным поражением и деменцией. Слабость и атрофия ног (генерализованная) и рук (проксимальная) появлялись примерно в 35 лет и прогрессировали до утраты ходьбы; у лежачих больных развивалась дыхательная недостаточность, смерть наступала до 60 лет. По данным ЭНМГ и биопсии поражение расценили как нейрональное, но обследование семьи через много лет показало мышечный уровень поражения. Параллельно развивалась скелетная патология с рентгенологической и биохимической картиной БП; ЛВД присоединялась позже. В другой семье из США сочетались поздняя АД МД, сходная с ПК МД, и ранняя (средний возраст начала – 35 лет) БП с типичным поражением позвоночника, таза и черепа; у 8 из 11 обследованных больных были оба синдрома, у 2 – только БП, у 1 – только МД; у нескольких инвалидизированных больных развилась кардиомиопатия с сердечной недостаточностью. Мышечная биопсия, проведенная части больных, выявила у старшего вакуолизированные волокна, у остальных имелись неспецифичные признаки миопатии; повышение уровня КФК было умеренным. Смерть наступала на 5–7-м десятилетии от нарастающей мышечной слабости, дыхательной и сердечной недостаточности. Попытка картирования гена не дала

убедительных результатов [20]. M. Kovach и соавт. [21] дополнили описание обследованием других больных в семье, а также описали 3 новые семьи с АД МД, БП и ЛВД, по суммированным данным, имевшим место у 90, 43 и 37 % соответственно. На материале этих 4 семей картировали ген. Сходные данные о частоте симптомов получены в 13 семьях: 12 из США, включая описанную W. Tucker и соавт. [17], и 1 канадской: МД у 82 % больных, БП у 49 % (средний возраст начала обоих синдромов – 42 года), ЛВД у 30 % (средний возраст начала – 53 года); сходство включений в мышцах у части больных с МД и в остеокластах при БП указывали на общность механизмов их образования [1].

В этой группе из 13 семей идентифицировали ген *ICP*. Были обнаружены 6 миссенс-мутаций: в 7 семьях – p.Arg155His, в 2 – p.Arg155Cys (та же, что в семье Д.), однократно – p.Arg155Pro, p.Ala232Glu, p.Arg95Gly и p.Arg191Gly. Таким образом, в 10 из 13 семей мутации локализовались в кодоне 155, расцененном как «горячая точка» [1], что подтвердилось в дальнейшем. В настоящее время в гене, включающем 17 экзонов, описаны 75 мутаций: 70 миссенс-мутаций, 2 мутации сайта сплайсинга, регуляторная мутация, небольшая делеция и вариация числа мономеров (CTGCCN) *n* тандемного повтора в 5'UTR-области [22]. Около 80 % больных имеют больного родителя, мутации *de novo* составляют около 20 % [2]. Позже обнаружили генетическую гетерогенность МВПЛВД: те же фенотипы, связанные с генами *HNRNPA2B1* (ОМIM: 615422) и *HNRNPA1* (ОМIM: 615424). Случай с мутацией *HNRNPA2B1* отличался от *ICP*-связанных только большей тяжестью БП. Ген *HNRNPA1* вызывает также БАС 20-го типа (ОМIM: 615426). Описания с мутациями этих 2 генов единичны [23].

Наблюдения, опубликованные позже 2004 г., являются клинико-молекулярными, практически каждое имеет те или иные особенности. Так, в австрийской семье с мутацией p.Arg159His у 4 больных sibсов с МД и БП отсутствовала ЛВД, хотя все достигли 60 лет [24], однако при катанестическом обследовании у одного из них в 64 года отметили признаки ЛВД [25]. Мутацию p.Arg159His обнаружили также в 2 неродственных бельгийских семьях, в одной из них у больных была ЛВД без других симптомов, в другой – тоже «чистая» ЛВД или в сочетании с БП, тогда как МД отсутствовала; аутопсия 3 больных из этих семей выявила лобно-височную дегенерацию с множественными убиквитин-иммунореактивными внутриядерными включениями и дистрофичными нейритами, содержащими белок TDP4 (ген *TARDBP*), встречающийся у части больных с моногенным и спорадическим БАС [25]. Авторы отметили выраженное клиническое разнообразие в семьях с идентичной мутацией *ICP*. В итальянской семье с частой мутацией p.Arg155His фенотип 2 sibсов и матери включал МД и быстро прогрессирующую тяжелую ЛВД без БП [26]. В китайской семье с мутацией p.Gly97Glu

5 больных, напротив, страдали МД и БП без ЛВД [27]. В греческой семье с известной мутацией p.Arg159His и 4 больными (мать и 3 из 4 сыновей) у 62-летнего пробанда сочетались ЛВД и МД, у умершего в 53 года брата была типичная картина БАС, у брата 59 лет, со слов, — поведенческие расстройства; мать умерла в 63 года с диагнозом пресенильной деменции без других явных признаков *ICP*-связанной патологии [28]. В корейской семье с «нашей» мутацией p.Arg155Cys обследованы 3 больных сибса: у женщины-пробанда с 47 лет развивалась ЛВД (начало с «выпадения» слов и других затруднений речи), МД не было, БП протекала бессимптомно (рентгенологические признаки и повышение уровня ЩФ); у брата с 50 лет прогрессировала проксимальная МД, с 54 лет присоединилась ЛВД (вначале нарушилось восприятие), единственным проявлением БП было повышение уровня ЩФ; у второго брата имелись все 3 признака: МД с 47 лет, БП с 53 лет, ЛВД с 61 года; при МРТ у всех обнаружена асимметричная атрофия переднего нижнего и латерального отделов височной доли и нижней части теменной доли с расширением желудочков на пораженной стороне (у 2 больных — слева, у 1 — справа); при позитронно-эмиссионной томографии у 2 больных выявлено снижение метаболизма глюкозы в латеральных отделах височных долей и нижней части теменных долей с меньшим вовлечением передней височной и лобных долей по сравнению с типичной семантической деменцией [6]. В группе больных с подозрением на МД Ландузи–Дежерина S. Sacconi и соавт. [29] выявили 2 неродственных мужчин 6-го десятилетия жизни с описанной ранее общей мутацией *ICP* p.Arg191Gln, один случай был семейным, в другом генеалогические данные отсутствовали. У 1 больного была лопаточно-перонеальная слабость без поражения лицевых мышц и ног с нерезко повышенным уровнем КФК, у 2-го — слабость лицевых мышц, плечевого и тазового пояса и перонеальная при 4-кратно повышенном уровне КФК. При мышечной биопсии у обоих найдены негрубые дистрофические изменения без включений, при ЭНМГ — мышечный уровень поражения; БП не было; позже у 1 больного выявили легкие нейрорпсихологические изменения (дерегуляторный синдром).

Наряду с отдельными или немногочисленными наблюдениями обобщены данные о группах больных. V. Kimonis и соавт. [30] проанализировали 49 больных из 9 семей с молекулярно подтвержденным диагнозом (включая семью, описанную W. Tucker и соавт., где МД ранее расценили как нейрональную патологию [19]). Частота МД составила 86 %, слабость была проксимальной (преимущественно) и/или дистальной, многие больные не ходили; при биопсии мышечные включения и/или обранные вакуоли обнаружены у 39 % обследованных (в основном старшего возраста, со значительным стажем болезни), в остальных случаях из-

менения были неспецифичными. ЛВД со средним возрастом начала 57 лет диагностировали у 27 % больных, 3 ранее имели диагноз болезни Альцгеймера; БП, имевшаяся у 57 % пациентов, начиналась в среднем в 40 лет, тяжесть коррелировала с уровнем ЩФ. Авторы подчеркнули, что в контингенте больных с МД и/или деменцией (ЛВД либо недифференцированной) часть случаев *ICP*-связанной патологии не диагностируется. S. Mehta и соавт. [8] проанализировали 145 больных и 45 досимптомных носителей из 27 семей с мутациями *ICP*. У 91 % больных имелась МД со средним возрастом начала 43 года и умеренно повышенным или нормальным уровнем КФК, у 52 % — БП, манифестировавшая в среднем в 41 год, у 30 % — ЛВД, в среднем проявлявшаяся в 55 лет. Близкие показатели получены в проанализированной E. Al-Obeidi и соавт. [10] самой обширной группе, включающей 231 больного (118 мужчин и 113 женщин) с МВПЛВД из 36 семей: МД — у 90 %, БП — у 42 %, ЛВД — у 30 %, средний возраст начала и разброс соответственно — 43 года (20–70 лет, в основном 3–4-е десятилетие), 41 год (23–65 лет) и 56 лет (30–86 лет). Варианты фенотипов в этой группе распределились следующим образом: все 3 главных признака МД + БП + ЛВД у 10 % больных; по 2 из 3 признаков в разных сочетаниях: МД + БП у 27 %, МД + ЛВД у 16 %, БП + ЛВД у 1 %; 1 признак: МД у 37 %, БП у 5 %, ЛВД у 3 % [10]. Во всех группах [8, 10, 30], очевидно, частично пересекающихся, имелись внутрисемейные различия набора признаков и возраста начала.

Малое число случаев с отдельными мутациями затрудняет изучение гено-фенотипических корреляций. Против корреляций свидетельствуют выраженные внутрисемейные различия. Однако в одной из групп мутация p.Arg155Cys (мутация семьи Д.) сочеталась с более ранним началом МД и БП и меньшей продолжительностью жизни, чем p.Arg155His [8]. В самой большой группе особенность касалась мутации p.Arg159Cys, при которой отсутствовала БП, а МД начиналась позже, чем при других мутациях [10].

Таким образом, отдельные *ICP*-связанные проявления имеют разную пенетрантность, которая является возрастзависимой. По средним данным, пенетрантность МД (МВ) — 90 %, БП — 42–52 %, ЛВД — 30 %.

**Боковой амиотрофический склероз** как *ICP*-связанный фенотип выделен позже, чем МВПЛВД. Первые наблюдения принадлежат J. Johnson и соавт. [31] (в статье не указан пол больных для их «маскировки»). В итальянской семье с найденной при WES мутацией *ICP* p.Arg191Gln 4 больных страдали БАС, дебютировавшим в возрасте 37–53 лет с поражения рук и ног, быстро прогрессирующим, осложнявшимся бульбарным синдромом, т.е. имевшим классическую картину болезни; симптомов БП у этих больных не было, у 1 выявлена легкая ЛВД; умерший в 58 лет родитель пробанда имел другой фенотип: проксимальная слабость

рук (очевидно, МД), БП, ЛВД, паркинсонизм; секционных данных нет. В другой семье у 2 больных был БАС с ЛВД, у 3-го — БП и развившийся позже БАС. Те же авторы сообщили о новом случае в описанной ранее семье с МВПЛВД и мутацией p.Arg155His: у больного имел место типичный быстро прогрессирующий БАС, подтвержденный патоморфологически, без других симптомов [1]. Наблюдения демонстрируют индивидуальную и внутрисемейную вариабельность фенотипов с БАС, что подтвердили последующие наблюдения [28, 32, 33], включая наше. Наконец, скрининг 210 случаев семейного БАС и 78 патоморфологически подтвержденных случаев БАС на мутации *ICP* выявил 3 мутации: еще одну p.Arg155His, p.Arg159Gly и p.Asp592Asn [31]. При скринировании группы афроамериканцев со спорадическим БАС на мутации 4 БАС-ассоциированных генов, включая *ICP*, у 1 больного, не имевшего других симптомов, найдена ранее не описанная мутация *ICP* p.Ile151Val [34]. Эти находки побудили ряд исследователей к поиску мутаций *ICP* при БАС. Такой поиск в группе австралийских больных в основном европейского происхождения с семейным (131 случай) и спорадическим (48 случаев) БАС не обнаружил мутаций [35]. Мутации *ICP* не найдены в китайском исследовании, включавшем секвенирование всего гена у 20 больных с семейным и 100 — со спорадическим БАС, а также выборочное секвенирование экзонов 4, 5, 10 и 14, в которых ранее были описаны мутации, у 224 больных спорадическим БАС [36]. В голландской группе 93 семейных, 754 спорадических случаев БАС и 58 спорадических случаев БАС—ЛВД была найдена частая мутация p.Arg159His у больного с семейным БАС и несколькими случаями деменции (ЛВД?) в семье. По этим данным, мутации *ICP* являются редкой причиной семейного БАС, при спорадическом БАС их роль сомнительна [37]. Итальянская группа включала 166 больных семейным БАС и 14 — БАС—ЛВД. Были найдены ранее описанная мутация p.Gln568Gln, а также 2 интронных варианта (с.1749-14C>T, с.2085-3C>T) и замена нуклеотида (с.2814G>T) в 3'-нетранслируемой области (UTR), патогенность которых не была доказана. Результаты не показали существенного вклада мутаций *ICP* в этиологию семейного БАС в Италии [38]. Вместе с тем, в группе из США, включавшей 701 больного спорадическим БАС, найдены 3 случая с патогенными мутациями *ICP* p.Arg159Cys, p.Asn387Thr и p.Arg662Cys [39]. Таким образом, вклад мутаций *ICP* в структуру БАС оценивается неоднозначно, но, по некоторым данным, они ответственны за 1–2 % случаев семейного БАС [31] и даже спорадического [39]. При этом значим вклад фенотипа БАС в структуру *ICP*-связанной патологии. В группе из 145 больных с мутациями *ICP* частота БАС составила по меньшей мере 9 %; 10 из 13 больных имели самую частую в группе мутацию p.Arg155His [8]. Поражение мотонейронов, не проявляющееся клинически, может выявляться при ЭНМГ.

Так, из 17 больных с МВПЛВД изменения ЭНМГ выявлены у всех, причем у 7 они были смешанными миопатически-нейрогенными, а у 4 — чисто нейрогенными, т.е. субклиническое вовлечение мотонейронов выявлено в 65 % случаев [7].

*ICP*-ассоциированное поражение мотонейронов, кроме типичного БАС, включает крайне редкий фенотип АД **спастической параплегии**, т.е. избирательное поражение центральных мотонейронов (в отличие от БАС). В голландской семье с ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg159Cys у 2 братьев с 57 и 54 лет медленно развивался спастический паразез, в том же возрасте проявилась БП; на момент обследования стаж болезни был больше 10 лет; при ЭНМГ отмечены признаки, характерные для поражения сегментарных мотонейронов, а у старшего брата — фасцикуляции в языке и икроножных мышцах. Других симптомов у обоих случаях не было, что наряду с длительным течением не соответствовало БАС. МД отсутствовала; интеллект, результаты МРТ головного и спинного мозга были нормальными. В семье имелось еще несколько больных с длительно текущими (до 25 лет) нарушениями ходьбы без вовлечения рук, бульбарных расстройств и других симптомов БАС; у 2 была БП. Авторы расценили наблюдение как новый *ICP*-ассоциированный фенотип [40]. В бразильском исследовании спастических параплегий с «нестандартными» генами выявлена семья с новой мутацией *ICP* p.Cys209Gly. Женщина-пробанд 48 лет в течение 10 лет страдала спастическим паразезом с неустойчивостью при ходьбе, также отмечались непостоянная дисфагия, слабость мимических мышц, эпизодические расстройства психики с бредом преследования. Два брата имели сходную симптоматику, у 2 сестер (одна умерла) была БП, у умершего отца — синдром БАС—ЛВД. Мутация найдена у 3 обследованных: пробанда и братьев. При осмотре пробанда отмечены умеренный спастический паразез с гиперрефлексией, патологическими рефлексимами, деформацией стоп, слабость мимических мышц, кривошея, дистальная амиотрофия ног [33]. Еще 1 случай — несемейный: у больного с начавшимся в 6 лет изолированным спастическим паразезом и не найденными мутациями в генах ряда спастических параплегий в гене *ICP* обнаружен ранее не описанный, предположительно патогенный вариант p.Arg93His, унаследованный от здорового отца [41]. Отмечая наличие в том же кодоне патогенной мутации p.Arg93Cys и неполную пенетрантность *ICP*-связанных симптомов, авторы считают наблюдение 2-м случаем спастической параплегии, вызванной мутацией *ICP* (что, на наш взгляд, сомнительно, учитывая также атипично раннее для *ICP*-связанных болезней начало). Вместе с тем, частичная генетическая общность ряда спастических параплегий (SPG) и моногенных форм БАС известна: так, SPG11 и AP ювенильный БАС 5-го типа являются аллельными вариантами (ген *SPG11*). Показана

патогенетическая связь *ICP* с некоторыми генами SPG: вызывающим SPG3 атластином (*ATL1*) [42], вызывающим SPG8 валозинсодержащим белком штрюмпелином (*WASHC5*) [43]. *ICP*-связанная спастическая параплегия не включена в число SPG и в OMIM, но указана в обзорах по спастическим параплегиям [33, 44]. В связи с фенотипами БАС и, вероятно, SPG настаивают на легкой пирамидной симптоматике у дочери и сестры пробанда в нашем наблюдении.

Первый диагноз НМСН у 2 братьев в нашем наблюдении был ошибочным, но необходимо сказать, что *ICP*-связанная аксональная полинейропатия существует. Это очень редкая форма НМСН2У (OMIM: 616687). В семье из США обследованы 5 больных (2 женщины и 3 мужчин) 48–66 лет – дети женщин-монозиготных близнецов. Общими симптомами были дистальная амиотрофия, отсутствие ахилловых рефлексов, деформация стоп разной степени, ЭНМГ-признаки аксональной нейропатии, но тяжесть болезни широко варьировала. У 1 больной с раннего детства отмечались трудности ходьбы и бега, выраженная деформация стоп, потребовавшая артродеза, нарушения чувствительности, позже она начала передвигаться с локтевыми костылями; кроме того, имели место дизартрия, одышка, эмоциональная лабильность, особенности поведения. У 2-й женщины болезнь началась на 3-м десятилетии, больная пользовалась ортопедическими приспособлениями. У всех мужчин симптомы появились после 50 лет: нарушение равновесия, чувствительности, трудность тонких движений, у 1 из них также была слабость проксимальных отделов ног. Степень инвалидизации в 1 случае была тяжелой, в 2 – умеренной, в 2 – легкой. При WES у больных найдена ранее не описанная гетерозиготная мутация *ICP* p.Glu185Lys, отсутствовавшая у 3 обследованных здоровых сибсов в обеих ветвях семьи. Со слов, у умерших матерей деформация стоп, дистальная слабость, нарушения чувствительности появились на 4–5-м десятилетии жизни [45]. В семье жителей Канады – иммигрантов из Иордании было 3 больных: дизиготные близнецы мужского пола и отец; предположительно симптомы имелись у прабабушки по линии отца. У мужчин болезнь началась в подростковом – юношеском возрасте, клиническая картина не была тяжелой, наряду с преобладающими признаками аксональной нейропатии (дистальный тетрапарез, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, ЭНМГ-признаки) выявлены признаки поражения мотонейронов, у 1 больного эпизодически незначительно повышался уровень КФК (<300 Ед/л) при отсутствии признаков мышечного поражения в биоптате, т.е. имелись элементы комбинированного фенотипа. После таргетной ДНК-диагностики ряда НМСН пробанду было проведено WES, выявившее ранее не описанную мутацию *ICP* p.Ser171Arg, подтвержденную у 2 других больных и исключенную у здоровых членов семьи [46]. Это на-

блюдение – всего лишь 2-й случай НМСН2У. Аксональная нейропатия была редкой составной частью сложного фенотипа у 60-летнего пробанда в голландско-итальянской семье с ранее описанной мутацией *ICP* p.Gly97Glu [32]. Больной с детства имел высокий свод стоп, ходил на носках, но не испытывал двигательных ограничений, после 50 лет играл в хоккей. На 6-м десятилетии появились парестезия в дистальных отделах ног, слабость и подергивания в дистальных отделах рук и ног, походка стала неустойчивой, с падениями, пациент не мог ходить на большие расстояния; ухудшилась память, испытывал трудность подбора слов. В статусе отмечены крыловидные лопатки, проксимальная слабость рук, гиперлордоз, фридриховы стопы с контрактурой ахилловых сухожилий, генерализованная слабость ног, гипо-/арефлексия, ходьба на носках с широким расставлением ног; выявлены повышенный уровень КФК, аксональная сенсомоторная нейропатия при ЭНМГ, хроническая активная нейрогенная атрофия при мышечной биопсии, когнитивный дефицит при нейропсихологическом обследовании. Дочь-подросток тоже имела высокий свод стоп, ходила на носках (от обследования отказалась). Семья является еще одним примером внутрисемейного разнообразия: фенотип умершего отца включал БАС, БП и ЛВД. Наконец, как уже отмечено, субклиническое невральное поражение может выявляться только при ЭНМГ. Обращает на себя внимание раннее начало нейропатии у части больных, тогда как другие симптомы *ICP*-связанной патологии манифестируют во взрослом и даже пожилом возрасте.

Связь гена *ICP* с паркинсонизмом установлена сравнительно недавно. В семье с мутацией p.Arg191Gln умерший в 58 лет родитель пробанда помимо МД, БП и ЛВД страдал паркинсонизмом [31]. В семье из США с 13 больными МВПЛВД в 5 поколениях и ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg159Cys паркинсонизм у пробанда начался в 44 года (до МД), имел обычную картину и был ДОФА-чувствительным [47]. В 2 других американских семьях (одна с ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg191Gln, другая – с новой p.Thr262Ala) было по 2 больных с сочетанием типичных симптомов *ICP*-связанной патологии и паркинсонизма, отсутствовавшего у больных родственников [48]. Клиническая картина включала паркинсонизм у одного из больных в большой финской семье с МВПЛВД и мутацией p.Pro137Leu [12]. В несемейном случае у немецкого больного с «нашей» мутацией p.Arg155Cys симптомы паркинсонизма появились уже в 30 лет и быстро прогрессировали, МД началась в 33 года, также выявили клинические и ЭНМГ-признаки нейронального поражения, в 43 года диагностировали БП, к 44 годам больной был глубоко двигательно инвалидизирован; полное нейропсихологическое обследование не проведено из-за выраженной гипофонии, но имелись явные признаки лобной дезингибиции [9]. В японской семье

с мутацией p.Arg191Gln у женщины 51 года сочетались проксимальная МД и умеренно выраженный ДОФА-резистентный паркинсонизм с клиническими особенностями (постуральная неустойчивость и надъядерный паралич); явной ЛВД не было, но отмечены эмоциональная лабильность и некоторые поведенческие особенности; при МРТ выявлена лобно-теменная атрофия, при биопсии – МВ; отец и дядя страдали МД (дядя – с такой же картиной биоптата, как у пробанда), у бабушки диагностировали паркинсонизм [49]. В бельгийской семье с МВПЛВД и мутацией p.Arg159His 3 больных страдали паркинсонизмом, у 4-го, не имевшего симптомов паркинсонизма, в таламусе и ретикулярной формации обнаружили альфа-синуклеин-негативные включения, сходные с тельцами Леви [25, 50]. В самой представительной группе с *ISCP*-связанной патологией (231 больной) паркинсонизм был у 3,8 % – больше, чем при независимом сочетании болезней [10]. Такой же показатель (3,5 %) получен S. Mehta и соавт. [8]: 5 больных паркинсонизмом из 145 с разными *ISCP*-связанными фенотипами. Таким образом, случаев паркинсонизма при *ISCP*-связанной патологии немало, но при редкости этой патологии они не вносят заметного вклада в структуру паркинсонизма [51, 52]. Так, в группе 768 больных с поздним паркинсонизмом (средний возраст начала 70 лет), включая 244 семейных случая, мутации *ISCP* не обнаружены [51]. Связь экспрессии *ISCP* и паркинсонизма показана на экспериментальной модели у мышей и в группах больных с диагностированным и «предсказанным» паркинсонизмом; авторы предполагают, что снижение экспрессии *ISCP* может служить биомаркером начальной стадии паркинсонизма [53].

Данные о частоте основных *ISCP*-связанных симптомов и их сочетаний представлены в таблице.

В числе других редких симптомов *ISCP*-связанной патологии – немногочисленные наблюдения **дилатационной кардиомиопатии** у 1 или части больных в семье [20, 54, 55], единичные случаи **катаракты, стеатоза печени, нарушения тазовых функций** [2, 55].

**Дифференциальную диагностику** проводят с широким кругом различных болезней в зависимости от симптомов, их сочетания и семейного анамнеза, при сборе которого надо учитывать не только идентичную отягощенность, но весь спектр *ISCP*-связанной патологии, а также стертые формы. При МД с явным АД наследованием это поздние АД ПК МД, поздние МД Ландузи–Дежерина и лопаточно-перонеальная МД, миотоническая дистрофия 2-го типа. Относительно редкая миотоническая дистрофия 2-го типа, не выявляемая экзомным секвенированием и требующая целенаправленной ДНК-диагностики, заслуживает особого внимания. С *ISCP*-связанной МД, кроме типа наследования и возраста начала, ее сближают проксимальный характер миопатии, умеренно повышенный или нормальный уровень КФК; при этом мимические

Частота симптомов и основных сочетаний (%) при *ISCP*-связанной патологии, по данным литературы

Frequency of signs and main combinations (%) in *ISCP*-related disorders, by literary data

Частый фенотип (МВПЛВД) Common phenotype (IBMPFD)	Источник, общее число пациентов Reference, total number of patients		
	V. Kimonis et al. [30] n = 49	S. Mehta et al. [8] n = 145	E. Al-Odeidi et al. [10] n = 231
<b>Симптомы</b> Signs			
МД MD	86	91	90
БП PD	57	52	42
ЛВД FD	27	30	30
<b>Сочетания</b> Combinations			
МД + БП + ЛВД MD + PD-FD			10
МД + БП MD + PD			27
МД + ЛВД MD + FD			16
БП + ЛВД PD + FD	Нет данных No data	Нет данных No data	1
Только МД MD only			37
Только БП PD only			5
Только ЛВД FD only			3
БАС-14 ± ЛВД ± БП ALS-14 ± FD ± PD	Нет данных No data	9	Нет данных No data
Паркинсонизм + другие синдромы Parkinsonism + other signs	Нет данных No data	4	4

**Примечание.** МД – мышечная дистрофия, БП – болезнь Педжета, ЛВД – лобно-височная деменция, БАС – боковой амиотрофический склероз, МВПЛВД – миопатия с включениями, ранней болезнью Педжета с/без ЛВД 1.

**Note.** MD – muscular dystrophy, PD – Paget disease, FD – frontotemporal dementia, ALS – amyotrophic lateral sclerosis, IBMPFD – inclusion body myopathy with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 1.

мышцы чаще не поражены, миотония тоже может отсутствовать или быть легкой; упорную миалгию, являющуюся для многих больных главной проблемой, можно принять за костные боли при *ISCP*-связанной БП и, напротив, расценить боли при нераспознанной БП как миалгию, характерную для ряда МД. Если АД

наследование МД не прослеживается или сомнительно, в дифференциально-диагностический круг входят поздние АР ПК МД, поздняя болезнь Помпе, ряд более редких МД, негенетические болезни: спорадический миозит с включениями и др. Сочетание МД с патологией скелета типично для редкой АД ПК МД с подверженностью переломам (диафизарный медулярный стеноз со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, ОММ: 112250, ген *MTAP*). *ИСП*-связанный БАС дифференцируют с другими вариантами БАС (кроме ювенильного), при сочетании с ЛВД – с синдромом БАС–ЛВД, БП – с ее наиболее частой спорадической и редкими моногенными формами, *ИСП*-связанную ЛВД – с различными вариантами ЛВД (например, с АД ЛВД с паркинсонизмом-17, связанной с геном *MAPT*, и др.), болезнью Альцгеймера, другими формами деменции. Экзотическим сочетанием деменции и костной патологии (боли, патологические переломы) характеризуется АР «финская» и «японская» поздняя лейкоэнцефалопатия с остеодисплазией (болезнь Насу–Хаколы), связанная с генами *TYROBP* или *TREM2*; кроме типа наследования болезнь отличается от БП отсутствием биохимических маркеров, МРТ-картиной головного мозга и характером поражения костей (кистозное перерождение) [56].

Специфичное **лечение** пока имеет только БП: бисфосфонаты уменьшают боль, облегчают движения, снижают уровень ЩФ (как у нашего пробанда). *ИСП*-связанный паркинсонизм может быть и ДОФА-чувствительным, и ДОФА-резистентным. Разрабатываемые новые методы лечения БАС пока не нашли практического применения.

**Медико-генетическое консультирование** при *ИСП*-связанной патологии, как при многих болезнях с поздним началом и многообразной варьирующей симптоматикой, является сложным. Обнаружение семейной мутации на доклинической стадии болезни позволяет говорить о возрасте начала и вероятности отдельных симптомов, только исходя из общих данных о болезни, но не предсказать их индивидуально. Доклиническую диагностику членам семьи моложе 18 лет считают нецелесообразной. По желанию семьи мы сделали исключение для 15-летнего сына пробанда с учетом его профессионального образования, предполагающего значительные нагрузки в будущей работе. В связи с возрастом и/или клиническим состоянием больных дородовая/доимплантационная ДНК-диагностика в основном актуальна для потомства досимптомных носителей. Как при многих болезнях с поздней манифестацией, не все семьи проводят эту диагностику.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Watts G.D., Wymer J., Kovach M.J. et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin containing protein. *Nat Genet* 2004; 36(4):377–81. DOI: 10.1038/ng1332. PMID: 15034582.
- Kimonis V. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. 2007 May 25. In: *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle: University of Washington, 1993–2020.
- Sequence Variant Nomenclature v.2.15.11. Available at: <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>.
- Genome aggregation database. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30. PMID: 25741868.
- Kim E.J., Park Y.E., Kim D.S. et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to *VCP* p.Arg155Cys in a Korean family. *Arch Neurol* 2011; 68(6): 787–96. DOI: 10.1001/archneurol.2010.376. PMID: 21320982.
- Benatar M., Wu J., Fernandez C. et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013; 80(20):1874–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182929fc3. PMID: 23635965.
- Mehta S., Khare M., Ramani R. et al. Genotype-phenotype studies of *VCP*-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clin Genet* 2013; 83(5): 422–31. DOI: 10.1111/cge.12000. PMID: 22909335.
- Regensburger M., Türk M., Pagenstecher A. et al. *VCP*-related multisystem proteinopathy presenting as early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89:746–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004240. PMID: 28724584.
- Al-Obeidi E., Al-Tahan S., Surampalli A. et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018; 93(1):119–25. DOI: 10.1111/cge.13095. PMID: 28692196.
- Schröder R., Watts G.D., Mehta S.G. et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2005; 57(3):457–61. DOI: 10.1002/ana.20407. PMID: 15732117.
- Palmio J., Sandell S., Suominen T. et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by *VCP* gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 551–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.05.008. PMID: 21684747.
- Wehl C.C., Temiz P., Miller S.E. et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79(10):1186–9. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131334. PMID: 18796596.
- Tan R., Devenney E., Dobson-Stone C. et al. Cerebellar integrity in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PLoS One* 2014; 9(8): e105632. DOI: 10.1371/journal.pone.0105632. PMID: 25144223.
- Bocchetta M., Cardoso M.J., Cash D. et al. Patterns of regional cerebellar atrophy in genetic frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin* 2016; 11: 287–90. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.02.008. PMID: 26977398.
- Chen Y., Kumfor F., Landin-Romero R. et al. The cerebellum in frontotemporal dementia: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev* 2019; 29(4):450–64. DOI: 10.1007/s11065-019-09414-7. PMID: 31428914.

17. McBride T.I. Paget's disease and muscular dystrophy: report of an unusual association in one family. *Scott Med J* 1966;11:238–43. DOI: 10.1177/003693306601100702. PMID: 5953945.
18. Varelas P.N., Bertoni T.E., Kapaki E., Papagerogiou C.T. Paget's disease of bone and motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1997;5:630. PMID: 9140378.
19. Tucker W.S.Jr., Hubbard W.H., Stryker T.D. et al. A new familial disorder of combined lower motor neuron degeneration and skeletal disorganization. *Trans Assoc Am Phys* 1982;95:126–34. PMID: 7182974.
20. Kimonis V.E., Kovach M.J., Waggoner B. et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med* 2000;2: 232–41. DOI: 10.1097/00125817-200007000-00006. PMID: 11252708.
21. Kovach M.J., Waggoner B., Leal S.M. et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metab* 2001; 74(4):458–75. DOI: 10.1006/mgme.2001.3256. PMID: 11749051.
22. The Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/>.
23. Kim H.J., Kim N.C., Wang Y.D. et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* 2013;495:467–73. DOI: 10.1038/nature11922. PMID: 23455423.
24. Haubenberger D., Bittner R.E., Rauch-Shorny S. et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the *VCP* gene. *Neurology* 2005;65:1304–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180407.15369.92. PMID: 16247064.
25. Van der Zee J., Pirici D., Van Langenhove T. et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to *VCP* p.Arg159His. *Neurology* 2009;73:626–32. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b389d9. PMID: 19704082.
26. Viassolo V., Previtali S.C., Schiatti E. et al. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia: recurrence of the *VCP* R155H mutation in an Italian family and implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2008;74(1):54–60. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.00984.x. PMID: 18341608.
27. Gu J.M., Ke Y.H., Yue H. et al. A novel *VCP* mutation as the cause of atypical IBMPFD in a Chinese family. *Bone* 2013;52:9–16. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.012. PMID: 23000505.
28. Papadimas G.K., Paraskevas G.P., Zambelis T. et al. The multifaceted clinical presentation of *VCP*-proteinopathy in a Greek family. *Acta Myol* 2017;36(4):203–6. PMID: 29770363.
29. Sacconi S., Camaño P., de Greef J.C. et al. Patients with a phenotype consistent with facioscapulohumeral muscular dystrophy display genetic and epigenetic heterogeneity. *J Med Genet* 2012;49(1):41–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100101. PMID: 21984748.
30. Kimonis V.E., Mehta S.G., Fulchiero E.C. et al. Clinical studies in familial *VCP* myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:745–57. DOI: 10.1002/ajmg.a.31862. PMID: 18260132.
31. Johnson J.O., Mandrioli J., Benatar M. et al. Exome sequencing reveals *VCP* mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.11.036. PMID: 21145000.
32. Jerath N., Crockett C., Moore S. et al. Rare manifestation of a c.290C>T, p.Gly97Glu *VCP* mutation. *Case Rep Genet* 2015;2015:239167. DOI: 10.1155/2015/239167. PMID: 25878907.
33. De Souza P., Bortholin T., Dias B. et al. New genetic causes for complex hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2017; 379:283–92. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.019. PMID: 28716262.
34. DeJesus-Hernandez M., Desaro P., Johnston A. et al. Novel p.Ile151Val mutation in *VCP* in a patient of African American descent with sporadic ALS. *Neurology* 2011;77(11):1102–3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e563c. PMID: 21880997.
35. Kelly L., Williams K., Solski J. et al. Mutation analysis of *VCP* in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(7):1488.e15–6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.022. PMID: 22196955.
36. Zou Z.Y., Liu M.S., Li X.G., Cui L.Y. Screening of *VCP* mutations in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1519.e3–4. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.002. PMID: 23102936.
37. Koppers M., van Blitterswijk M., Vlam L. et al. *VCP* mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):837.e7–13. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.006. PMID: 22078486.
38. Tiloca C., Ratti A., Pensato V. et al. Mutational analysis of *VCP* gene in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):630.e1–2. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.025. PMID: 22137929.
39. Abramzon Y., Johnson J., Scholz S. et al. Valosin-containing protein (*VCP*) mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(9):2231.e1–6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.005. PMID: 22572540.
40. De Bot S., Schelhaas H., Kamsteeg E., van de Warrenburg B. Hereditary spastic paraplegia caused by a mutation in the *VCP* gene. *Brain J Neurol* 2012;135:e223. DOI: 10.1093/brain/aww201. PMID: 22991237.
41. Van de Warrenburg B., Schouten M., De Bot S. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1460–6. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
42. Shih Y.T., Hsueh Y.P. The involvement of endoplasmic reticulum formation and protein synthesis efficiency in *VCP*- and *ATL1*-related neurological disorders. *J Biomed Sci* 2018;25(1):2. DOI: 10.1186/s12929-017-0403-3. PMID: 29310658.
43. Clemen C., Tangavelou K., Strucksberg K.-H. et al. Strumpellin is a novel valosin-containing protein binding partner linking hereditary spastic paraplegia to protein aggregation diseases. *Brain* 2010;133(10): 2920–41. DOI: 10.1093/brain/awq222. PMID: 20833645.
44. Tesson C., Koht J., Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Hum Genet* 2015;134:511–38. DOI: 10.1007/s00439-015-1536-7. PMID: 25758904.
45. Gonzalez M.A., Feely S.M., Speziani F. et al. A novel mutation in *VCP* causes Charcot-Marie-Tooth type 2 disease. *Brain* 2014;137:2897–902. DOI: 10.1093/brain/awu224. PMID: 25125609.
46. Gite J., Milko E., Brady L., Baker S. Phenotypic convergence in Charcot-Marie-Tooth 2Y with novel *VCP* mutation. *Neuromuscul Disord* 2020;30(3): 232–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.02.002. PMID: 32165109.
47. Chan N., Le C., Shieh P. et al. Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:107–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.006. PMID: 21816654.
48. Spina S., Van Laar A., Murrell J. et al. Frontotemporal dementia associated with a valosin-containing protein mutation: report of three families. *FASEB J* 2008;22:58.4. DOI: 10.1096/fasebj.22.1\_supplement.58.4.
49. Fujimaki M., Kanai K., Funabe S. et al. Parkinsonism in a patient with valosin-containing protein gene mutation showing: a case report. *J Neurol*. 2017;264(6): 1284–6. DOI: 10.1007/s00415-017-8467-2. PMID: 28364293.
50. Pirici D., Vandenbergh R., Rademakers R. et al. Characterization of ubiquitinated intraneuronal inclusions in a novel Belgian frontotemporal lobar degeneration family. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:289–301. DOI: 10.1097/01.jnen.0000205147.39210.c7. PMID: 16651890.

51. Majounie E., Traynor B.J., Chiò A. et al. Mutational analysis of the VCP gene in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:209. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.011. PMID: 21920633.
52. Siuda J., Fujioka S., Wszolek Z. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(9):957–64. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.004. PMID: 24998994.
53. Alieva A., Rudenok M., Filatova E. et al. *VCP* expression decrease as a biomarker of preclinical and early clinical stages of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2020;10(1):827. DOI: 10.1038/s41598-020-57938-3. PMID: 31964996.
54. Hübbers C.U., Clemen C.S., Kesper K. et al. Pathological consequences of *VCP* mutations on human striated muscle. *Brain* 2007;130:381–93. DOI: 10.1093/brain/awl238. PMID: 16984901.
55. Miller T.D., Jackson A.P., Barresi R. et al. Inclusion body myopathy with Paget disease and frontotemporal dementia (IBMPFD): clinical features including sphincter disturbance in a large pedigree. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:583–4. DOI: 10.1136/jnnp.2008.148676. PMID: 19372299.
56. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 380 с. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic disorders in young and adult age. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 380 p. (In Russ.)].

**Благодарности.** Авторы благодарят администрацию Тульской городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина за предоставленные по ходатайству ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» и с письменного разрешения семьи медицинские документы больного, находившегося ранее в отделении реанимации больницы.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to the administration of the Tula City Clinical Emergency Hospital named after D.Ya. Vanykin for the medical documents of the patient who was previously in the intensive care unit of the hospital, provided at the request of the Research Centre for Medical Genetics and with the written permission of his family.

#### Вклад авторов

Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы, написание текста статьи, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;

О.Л. Миронович: сбор материала, анализ и интерпретация данных;

А.Ф. Муртазина, О.А. Щагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: material collecting, literature review, article writing, final text approval;

O.L. Mironovich: material collection, data analysis and interpretation;

A.F. Murtazina, O.A. Shchagina: data analysis and interpretation, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

О.А. Щагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

**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 Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

**Financing.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russia for Research Centre for Medical Genetics with usage of RCMG "Genome" NGS Core Unit.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 11.09.2020. Принята к публикации: 26.01.2020.

Article submitted: 11.09.2020. Accepted for publication: 26.01.2020.