

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87



Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай

С.Н. Бардаков¹, А.М. Емелин², С.С. Никитин³, А.Н. Хелковская-Сергеева⁴, И.С. Лимаев²,
А.Ф. Муртазина³, В.А. Царгуш⁵, М.В. Гусева⁶, Я.В. Сафронова⁶, В.С. Каймонов⁶,
А.А. Исаев^{6, 7}, Р.В. Деев^{2, 7}

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191123 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁶ООО ЦГРМ «ГенетикО»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

⁷Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Дифференциальная диагностика воспалительных миопатий, сопровождающихся вторичным воспалительным процессом, с наследственными мышечными дистрофиями является сложной и трудоемкой клинико-патоморфологической задачей. В частности, ложная диагностика полимиозита у пациентов с дисферлинопатией достигает 25 % случаев.

Представлена пациентка 40 лет с поясно-конечностным фенотипом дисферлинопатии, первично диагностированной как полимиозит. Причины, повлекшие ошибочную диагностику: спорадическое происхождение; подострый дебют; проксимальная мышечная слабость; миалгия, купировавшаяся на фоне глюкокортикостероидной терапии; повышение уровня креатинфосфокиназы (до 17 раз); наличие лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата в мышечном биоптате и отсутствие данных магнитно-резонансной томографии при первичном обследовании.

Рефрактерность клинико-лабораторных признаков к комплексной иммуносупрессивной терапии послужила причиной пересмотра результатов биопсии мышцы с типированием воспалительного инфильтрата. Невыраженный, преимущественно периваскулярный инфильтрат характеризовался преобладанием макрофагов и, в меньшей степени, CD4+, что указывало на вторичный характер воспаления в мышечной ткани, наблюдаемого при некоторых наследственных мышечных дистрофиях. При проведении иммуногистохимической реакции выявлено отсутствие белка дисферлина в саркоплазматической мембране.

В ходе полноэкзомного секвенирования (NGS) выявлена мутация в 39-м экзоне гена *DYSF* (p.Gln1428Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению стоп-кодона и преждевременной термации трансляции белка. Методом MLPA зарегистрировано по 3 копии 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов гена *DYSF*.

Клинический случай отражает основные ошибки оценки результатов обследования и эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с дисферлинопатией.

Ключевые слова: дисферлинопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия R2, ген *DYSF*, воспалительные миопатии, полимиозит, иммуносупрессия

Для цитирования: Бардаков С.Н., Емелин А.М., Никитин С.С. и др. Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):73–87. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87

Reasons for misdiagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy: a clinical case

S.N. Bardakov¹, A.M. Emelin², S.S. Nikitin³, A.N. Khelkovskaya-Sergeeva⁴, I.S. Limaev², A.F. Murtazina³, V.A. Tsargush⁵, M.V. Gusev⁶, Ya.V. Safronova⁶, V.S. Kaimonov⁶, A.A. Isaev^{6,7}, R.V. Deev^{2,7}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191123, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia;

⁷Genetico; Build. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

⁸Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov epistaxis@mail.ru

Differential diagnosis of inflammatory myopathies with hereditary muscular dystrophies accompanied by a secondary inflammatory process is a time-consuming clinical and pathomorphological task. In particular, false diagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy reaches 25 % of cases.

A 40-year-old female patient with a limb-girdle phenotype of dysferlinopathy, initially diagnosed as polymyositis, is presented. The reasons that led to the erroneous diagnosis were: sporadic case; subacute onset; proximal muscle weakness; myalgia, which stopped on the glucocorticosteroid therapy; high levels of creatine phosphokinase (up to 17 times); the presence of lymphocytic-macrophage infiltrate in the muscle biopsy and the absence of magnetic resonance imaging data in primary examination of the patient.

The refractoriness of clinical and laboratory signs to complex immunosuppressive therapy was the reason for revising the muscle biopsy with typing of the inflammatory infiltrate. The predominantly unexpressed perivascular infiltrate was characterized by the predominance of macrophages and, to a lesser extent, CD4+, which indicated the secondary nature of the inflammation in the muscle observed in some hereditary muscular dystrophies. When conducting an immunohistochemical reaction, the absence of the dysferlin protein in the sarcoplasmic membrane was revealed.

Whole-exome sequencing (NGS) revealed a mutation in exon 39 of the *DYSF* gene (p.Gln1428Ter) in the heterozygous state, which leads to the appearance of a stop codon and premature termination of protein translation. MLPA method registered 3 copies of exons 18, 19, 20, 22, 24 of the *DYSF* gene.

Thus, this clinical example reflects the main methodological errors and possible effects of immunosuppressive therapy in patients with dysferlinopathy.

Keywords: dysferlinopathy, limb-girdle muscular dystrophy R2, *DYSF* gene, inflammatory myopathies, polymyositis, immunosuppression

For citation: Bardakov S.N., Emelin A.M., Nikitin S.S. et al. Reasons for misdiagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy: a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):73–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87

Дифференциальная диагностика наследственных и потенциально курабельных воспалительных миопатий относится к сложным мультидисциплинарным проблемам, требующим кооперации ревматологов, неврологов и патоморфологов.

Полимйозит является одним из наиболее часто ложнодиагностируемых заболеваний у пациентов с наследственными миопатиями, характеризующимися подострым дебютом, преимущественно проксимальным распределением мышечной слабости, высоким уровнем креатинфосфокиназы (КФК) и наличием воспалительных инфильтративных изменений в пораженных мышцах [1–3]. Среди наследственных форм полимиозит чаще всего диагностируется в спорадических случаях дисферлинопатии [3–10], тогда как среди приобретенных миопатий он диагностируется у пациентов, страдающих миозитом с включениями [11, 12]. В большинстве случаев ошибочный диагноз связан

с фактом выявления воспалительного инфильтрата, встречающегося в 34–69 % случаев дисферлинопатий [4, 13–15]. Кроме того, ложная диагностика воспалительных миопатий на основании выявления лимфоцитарных инфильтратов в пораженных мышцах возможна у пациентов с лице-лопаточной мышечной дистрофией [16–18], поясно-конечностной мышечной дистрофией (ПКМД) R9 [19], ПКМД R1 [20], *LMNA*-ассоциированной ПКМД [21] и ПКМД R12 [22].

Большие трудности возникают в диагностике таких курабельных воспалительных миопатий, как SRP- или HMGCR-некротизирующий миозит, которые имеют медленное течение, отсутствие инфильтративных изменений и гиперэкспрессию МНС I типа в мышечных биоптатах, что также характерно для наследственных ПКМД [6, 23, 24]. Это приводит к тому, что пациенты с наследственными формами необоснованно получают иммуносупрессивную терапию, а пациенты

с приобретенными формами, принятыми за наследственные, остаются без необходимого лечения [25]. Кроме того, длительная высокодозная терапия глюкокортикоидными (ГКС) и цитостатиками в попытке преодолеть резистентность «полимиозита» влечет за собой целый комплекс осложнений [5, 6, 9, 26, 27].

Представлено клиническое наблюдение пациентки с ПКМД R2, первично диагностированной как полимиозит, получавшей в течение 4 лет комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Цель работы — выявить клинико-инструментальные и морфологические особенности, повлекшие ложную диагностику полимиозита у пациентки с дисферлинопатией, а также оценить влияние иммуносупрессивной терапии на течение мышечно-дистрофического процесса.

Обследование пациентки. Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия. Обследован пробанд 40 лет, женского пола (IV:2), из русской некровнородственной семьи. Проведены генеалогический анализ и клинико-неврологическое обследование, патогистологический анализ биоптата скелетной мышцы и кожи. Оценка динамики прогрессирования выполнялась на основании ретроспективного анализа с 2018 по 2022 г.

Лабораторные и инструментальные исследования. У пациентки Д., 40 лет, выполнена динамическая оценка клинического и биохимического анализов крови, исследовано проведение по периферическим нервам (стимуляционная электронейромиография), выполнены игольчатая электромиография, электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц плечевого, тазового поясов, бедер и голени.

Генетическое исследование. Образец ДНК, полученный от пробанда IV:2, проанализирован с помощью полноэкзомного секвенирования (NGS). Полноэкзомное секвенирование выполнено парноконцевым методом (2 × 75 пар оснований) на платформе Illumina NextSeq 500 с использованием методики селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям более 20000 генов (Illumina TruSeq ExomeKit). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило 78,7×, с длиной прочтений 2 × 75 п. о. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database. Программы PolyPhen, SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) и MutationTaster использовались для предсказания возможного эффекта аминокислотных замен и функций белков.

Исследование количества копий 40 экзонов гена *DYSF* проведено методом MLPA. Аннотация экзонов гена *DYSF* осуществляется по сборке LRG_845 (<https://www.lrg-sequence.org/>).

Потенциально патогенные мутации идентифицировались в сравнении с нормальным человеческим

геномом, а обнаруженные изменения подтверждались референсными методами (секвенированием по Сэнгеру и полимеразной цепной реакцией).

Морфологическое исследование. Парафиновые срезы биоптата *m. vastus lateralis* пробанда окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори, гематоксилином, азуром II и эозином по А.А. Максиму, а также иммуногистохимически с антителами к дисферлину (ab124684, Abcam, Великобритания), CD3, CD4, CD8, CD68, CD138, HLA-DR (Abcam, Великобритания). В качестве контроля был использован биоптат *m. vastus lateralis* здорового мужчины 38 лет.

Статистический анализ. Применялись методы описательной и аналитической статистики, реализованные в программах Past (4.09), GraphPad Prism (6.01). Вариабельность центральных тенденций выражалась 95 % доверительными интервалами, рассчитанными методом бутстреп.

Клинический случай

Пробанд — женщина, 40 лет, рождена от 1-й беременности в 38 нед, от клинически здоровых родителей. Родной брат (38 лет) клинически здоров. Семейный анамнез характеризовался отсутствием нервно-мышечных и аутоиммунных заболеваний.

В детском и юношеском периодах развитие соответствовало норме. Занималась легкой атлетикой (бег). В 36 лет через 1,0–1,5 мес после 5-х родов пациентка отметила нарастающую мышечную слабость в передней группе мышц бедра на фоне нелеченой стрептококковой ангины, так как продолжала вскармливание грудью. В 38 лет стала с трудом вставать из положения сидя, не могла встать на пятки, отметила умеренную атрофию бедер, а также боль в икроножных мышцах, в связи с чем стала использовать трость. Во время острого респираторного заболевания в 38 лет отметила краткосрочное выраженное усиление мышечной слабости.

В неврологическом статусе в 38 лет до начала иммуносупрессивной терапии: мышечная сила (по MRC, в баллах (б)) в сгибателях бедер — до 4/4 б; в приводящих мышцах бедер — 3/3 б, в отводящих мышцах бедер — 2/2 б; в сгибателях коленного сустава — 4/4 б, в разгибателях — 3/3 б; в сгибателях стоп — 3/3 б, в разгибателях стоп — 4/3 б. Кистевая динамометрия — 20/21 кгс. Коленные сухожильные рефлексy ослаблены. Умеренная атрофия медиальных головок икроножных и паравертебральных мышц.

Установлен диагноз вероятного полимиозита с подострым началом и высокой активностью. На фоне терапии ГКС боль в мышцах купирована, при этом мышечная слабость субъективно осталась без изменений. Усиление терапии путем комбинации ГКС с метотрексатом и внутривенными иммуноглобулинами также не привело к увеличению мышечной силы. После введения 2-й дозы ритуксимаба (500 мг) пациентка субъективно отметила увеличение толерантности к физическим нагрузкам в течение 5–6 мес.

При неврологическом осмотре в возрасте 40 лет (рост 167 см, масса тела 57 кг) сила мышц в верхних конечностях снижена до 4 б при отведении плеч, $D = S$, в проксимальных отделах нижних конечностей — 4 б. Кистевая динамометрия справа/слева — 18 кгс, за счет слабости *m. flexor digitorum profundus* (сгибание дистальных фаланг I–IV пальцев — 2–3 б). Сила мышц в нижних конечностях: разгибание стоп — 5/4 б; сгибание голени — 4/5 б, разгибание голени — 4/4 б; наружная ротация бедер — 4/4 б; внутренняя ротация бедер — 5/4 б. Пальпация мышц безболезненна. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные — незначительно ослаблены, ахилловы рефлексы оживлены и сопровождаются клоноидами, $D = S$. Оценка по шкале Скотта — 27 б. Третий функциональный класс по шкале Виньоса. Отмечены легкие сухожильные сгибательные контрактуры пальцев кистей и ахилловых сухожилий ($96/86^\circ$), рекурвация коленных суставов ($5/7^\circ$) (рис. 1б). Атрофия мышц плечевого пояса, медиальных мышц предплечий, передних мышц бедер. Асимметрия объема мышц ног: окружность средней трети бедер — 48,5/46,5 см; окружность голени — 33,5/31,5 см (рис. 1). Походка Тренделенбурга.

Лабораторные и инструментальные исследования. С 32 лет выявлено изолированное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 56 Ед/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 47 Ед/л, расцененное как недифференцированное заболевание желчевыводящих путей, в связи с чем пациентка получала гепатопротективную терапию — без эффекта.

В 38 лет, через 4 мес после родов, на фоне подострого снижения мышечной силы в передней группе мышц бедер выявлено повышение уровней КФК до 2139 Ед/мл, АЛТ до 103 Ед/л и АСТ до 84 Ед/л. За весь период наблюдения среднее значение уровня активности КФК составило 2639 (2428–2842) Ед/л, уровень АСТ — 77 (68–85) Ед/л, уровень АЛТ — 96 (72–102) Ед/л (рис. 2).

Максимальный уровень КФК 3468 Ед/л отмечен в 39 лет на фоне ежедневной терапии метилпреднизолоном (54 мг) с последующим снижением в течение 6 мес до 1570 Ед/л. Пики повышения уровней АЛТ (211 Ед/мл) и АСТ (116 Ед/мл) соответствуют периоду терапии комбинацией ГКС и пероральным метотрексатом 15 мг (рис. 2).

При сравнении уровней КФК, АСТ и АЛТ в период до и после начала терапии ритуксимабом выявлено статистически значимое снижение уровня АЛТ: до 138 (99,5–172,9) Ед/л; после 87,9 (66,2–96,0) Ед/л (критерий Манна–Уитни, $p = 0,01$). Размер абсолютного эффекта составил 63,9 (27–100) Ед/л, тогда как уровни КФК и АСТ статистически значимо не различались (критерий Стьюдента, $p = 0,60$; $p = 0,26$).

Уровень С-реактивного белка (1,24 (0,63–1,84) нг/мл), уровень фибриногена (1,4 (1,0–2,7) г/л), скорость оседания эритроцитов (8 (6–9) мм/ч) соответствовали нормальным значениям, тогда как доля лимфоцитов была выше нормы — 37 (30–44) % при нормальном абсолютном числе лейкоцитов — $5,9 (5,1–6,7) \times 10^9$ /л.



Рис. 1. Фенотип пациентки Д., 40 лет: а — минимально выраженная атрофия мышц предплечий и бедер; б — рекурвация коленных суставов и гиперлордоз; в — атрофия медиальной головки левой икроножной мышцы; г–д — контрактуры ахилловых сухожилий; е–ж — контрактуры сгибателей пальцев

Fig. 1. Phenotype of patient D. at the age of 40: а — mild atrophy of the forearms' muscles and thighs; б — recurvation of the knee joints and hyperlordosis; в — atrophy of the medial head of the left gastrocnemius muscle; г–д — Achilles tendons contractures; е–ж — finger flexors contractures

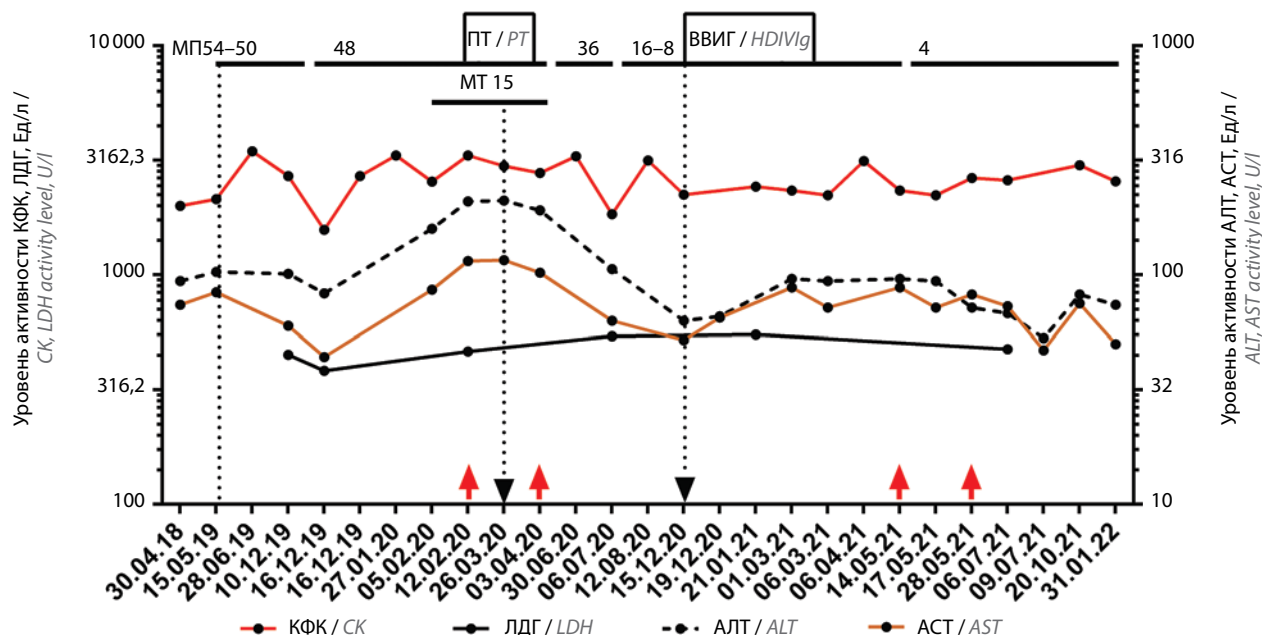


Рис. 2. Изменение уровней активности КФК, ЛДГ, АСТ и АЛТ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентки Д., 40 лет, в течение 2,5 года. ПТ – пульс-терапия метипредом 1,0 №3; ВВИГ – высокодозная внутривенная иммуноглобулиноterapia 20 г; красные стрелки – внутривенное введение ритуксимаба 500 мг; МП – метилпреднизолон, доза (мг) и длительность, представленная горизонтальной линией; МТ – метотрексат; КФК – креатинфосфокиназа; АСТ – аспаратаминоминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа. Данные по оси абсцисс представлены в десятичном логарифме (Log10)

Fig. 2. Activity changes of the CPK, LDH, AST and ALT against the background of ongoing immunosuppressive therapy in patient D. 40 years old within 2.5 years. PT – metipred pulse therapy 1.0 No. 3; HDIVlg – high-dose intravenous immunoglobulin therapy 20 g; red arrows – intravenous solution of rituximab 500 mg; MP – methylprednisolone, dose (mg) and duration represented by a horizontal line; MT – methotrexate; CK – creatine phosphokinase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; LDH – lactate dehydrogenase. Data on the abscissa are presented in the decimal logarithm (Log10)

Миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител не выявлено.

Электронейромиография: нет признаков поражения моторных и сенсорных нервов. Игольчатая электромиография: первично-мышечный уровень поражения.

Электрокардиография, эхокардиография: норма.

При выполнении компьютерной томографии грудной клетки выявлено узелковое новообразование S1-сегмента справа.

Результаты МРТ мышц бедер и голеней в 38 лет до начала иммуносупрессивной терапии и через 2 года (в 40 лет) представлены на рис. 2 и в таблице. В 38 лет на STIR-изображениях отмечено минимальное диффузное повышение интенсивности сигнала от всех мышц бедра за исключением *m. sartorius*, *m. gracilis*, *m. semitendinosus* (рис. 3). Повторный анализ выраженности жировой инфильтрации на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии выявил минимальные признаки прогрессирования жировой инфильтрации (см. таблицу).

В возрасте 40 лет при оценке мышц шеи жировой инфильтрации не выявлено, тогда как в паравертебральных мышцах грудного отдела позвоночника выявлены признаки начального жирового замещения 1/1 стадии, на поясничном уровне – 2b/1 стадии. Признаки жировой инфильтрации 1/1 стадии выявлены в *m. rectus abdominis*. Среди мышц плечевого пояса выявлены признаки жировой инфильтрации

1/1 стадии *m. deltoides*, *m. subscapularis* и *m. infrascapularis*. Кроме того, отмечены признаки жировой инфильтрации 2a/2a стадии в *m. biceps brachii* и *m. brachioradialis*. На STIR-изображениях умеренное диффузное повышение интенсивности сигнала распространяется на все мышцы, имеющие признаки жировой инфильтрации (рис. 4).

Генетическое исследование. Путем секвенирования образца ДНК пробанда выявлена ранее не описанная патогенная мутация в гетерозиготном состоянии в 39-м экзоне гена *DYSF* (p.Gln1428Ter), приводящая к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка.

Методом MLPA у обследуемой зарегистрировано по 3 копии 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов гена *DYSF*, что свидетельствует о гетерозиготном носительстве дупликации, затрагивающей данные экзоны.

Выявленные мутации подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

Морфологическое исследование. При прижизненном патологоанатомическом исследовании биоптата *m. vastus lateralis* определяются признаки миопатических нарушений: в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, детектируются мышечные волокна округлой формы и разного размера; стромальный компонент мышечной ткани с выраженным липоматозом и фиброзом (рис. 5a); часть мышечных волокон с центральным расположением ядер (рис. 5г), признаками некроза (см. рис. 5г).

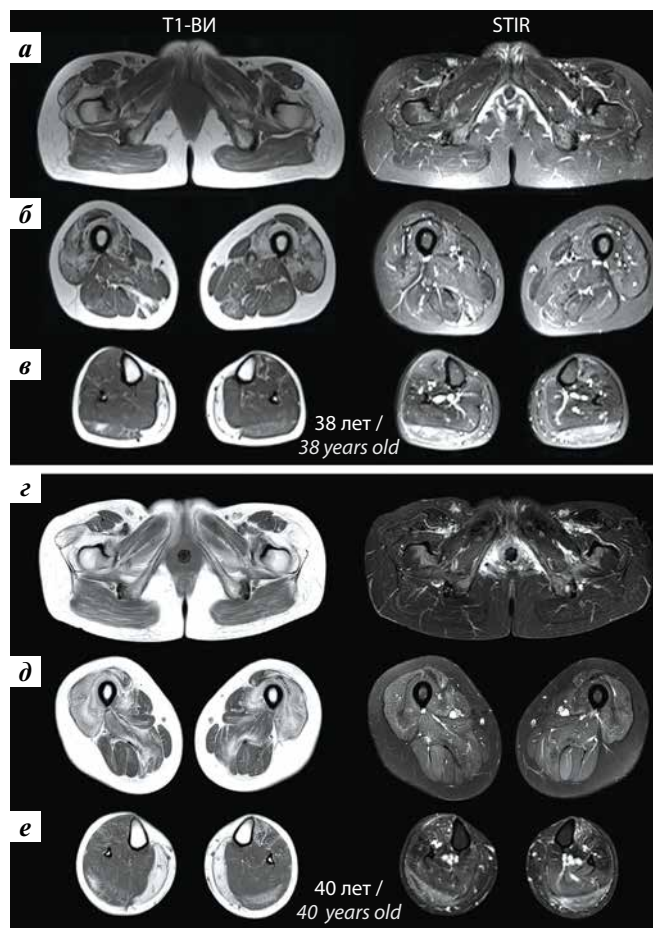


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мышц тазового пояса и нижних конечностей пациентки Д.: а–в — на фоне терапии метилпреднизолоном 54 мг в течение 2 мес (38 лет); г–е — через 2 года от начала терапии на фоне приема метилпреднизолона 8 мг и ритуксимаба 2,0 (40 лет); а, г — мышцы таза, б, д — бедер, в, е — голени (слева протокол T1-взвешенных изображений, справа — STIR)

Fig. 3. Limb girdle and lower extremities muscles' magnetic resonance imaging of patient D.: а–в — during 2 months methylprednisolone therapy 54 mg (38 years); г–е — 2 years after therapy started against the background of 8 mg methylprednisolone and 2.0 rituximab (40 years); а, г — limb muscles, б, д — thighs, в, е — low legs (T1-weighted images protocol on the left, STIR protocol on the right)

Также в исследуемом биоптате присутствуют нейрогенные изменения минимальной выраженности — атрофированные мышечные волокна со «слипшимися ядрами» (nuclear clumps) (рис. 5б).

При окраске трихромом по Маллори (рис. 5е), а также при окраске гематоксилином (рис. 5д), азуром П и эозином по А.А. Максимова (рис. 5ж) определяется выраженная базофилия большинства мышечных волокон, свидетельствующая о высокой интенсивности их регенерации. При использовании окраски трихромом по Гомори, при сопоставлении с другими, мышечные волокна с выраженной базофилией обладали диффузным распределением митохондрий (рис. 5в). Также выявлялись единичные мышечные волокна с субсарколеммным накоплением митохондрий и нормальным распределением митохондрий в центре мышечных волокон (рис. 5в).

Изменение выраженности жировой инфильтрации мышц на фоне проводимой терапии у пациентки Д. в возрасте 38 и 40 лет. Окружность бедер и голени.

Change in the severity of fat infiltration of muscles against the background of ongoing therapy in patient D. aged 38 and 40 years. Thighs and lower legs circumferences

Показатель Parameter	38 лет 38 years old	40 лет 40 years old
Стадия жировой инфильтрации мышцы по Е. Mercuri Fat infiltration stage of the muscle according to E. Mercuri		
<i>m. tensor fasciae late</i>	2b/4	3/4
<i>m. obturatorius externus</i>	0/0	1/1
<i>m. rectus femoris</i>	2a/1	2b/2a
<i>m. vastus lateralis</i>	2b/2b	3/3
<i>m. vastus intermedius</i>	2b/2b	3/3
<i>m. vastus medialis</i>	2b/2b	3/3
<i>m. adductor magnus</i>	1/1	2b/2a
<i>m. semimembranosus</i>	2b/1	3/2a
<i>m. tibialis anterior</i>	0/2b	0/2b
<i>c. mediale m. gastrocnemii</i>	4/4	4/4
<i>c. laterale m. gastrocnemii</i>	2a/1	2a/2a
Окружность конечности Limb circumference		
Окружность бедер в верхней трети, см Thigh circumference in upper third, cm	40/39	48,5/46,5
Окружность голени в средней трети, см Lower leg circumference in middle third, cm	29/29	33,5/32,5

При иммуногистохимической реакции с антителами к белкам CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR в эндомизии (рис. 6а), в зоне липоматоза и фиброза (рис. 6б) выявлены единичные очаги слабой периваскулярной инфильтрации CD3+-Т-лимфоцитами, представленными преимущественно CD4+-Т-лимфоцитами (рис. 6в). В зоне липоматоза определялись единичные CD8+-Т-лимфоциты (рис. 6д). Макрофаги (CD68+) детектировались в зоне липоматоза соединительной ткани, в эндо- и перимизии (рис. 6е). Кроме того, определялись единичные случаи массивной инвазии CD68+-макрофагов в мышечные волокна (рис. 6ж, з). В-лимфоциты (CD20+) и плазматические клетки (CD138+) в исследуемом материале не обнаружены (рис. 6и, к). Белок HLA-DR выявлялся в реактивно измененных эндотелиальных клетках (рис. 6м) и в макрофагах, как инвазированных в мышечные волокна, так и расположенных в интерстиции (рис. 6л).

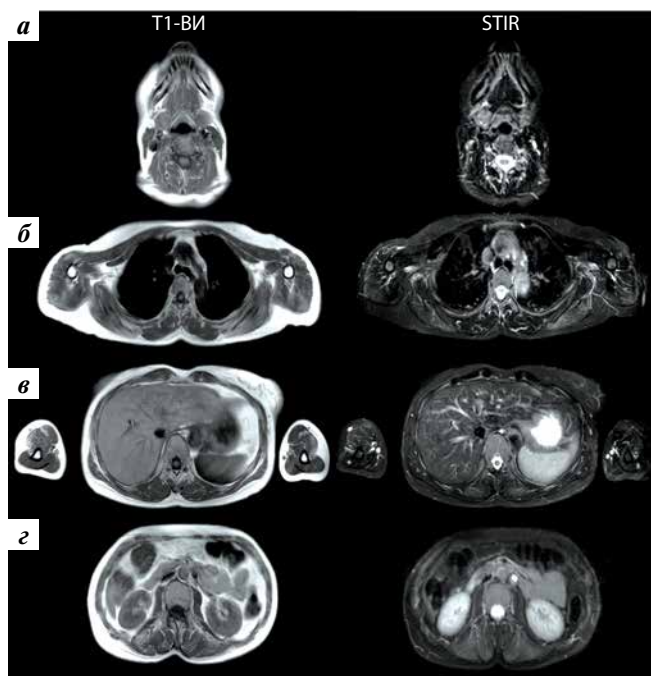


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография аксиальной мускулатуры и плечевого пояса у пациентки Д. в 40 лет на фоне терапии метилпреднизолоном 8 мг и ритуксимабом 2,0: а – мышцы шеи, б – мышцы плечевого пояса на уровне Th3–4, в – мышцы туловища на уровне Th10–11, г – мышцы туловища на уровне L2 (слева протокол T1-взвешенных изображений, справа – STIR)

Fig. 4. Axial and shoulder girdle muscles' magnetic resonance imaging in patient D. at the age of 40 during therapy with 8 mg of methylprednisolone and 2.0 rituximab: а – neck muscles, б – shoulder girdle at the Th3–4 level, в – trunk muscles at the Th10–11 level, г – trunk muscles at the L2 level (T1-weighted images on the left, STIR protocol on the right)

При иммуногистохимической реакции с антителами к дисферлину выявлено отсутствие исследуемого белка в мышечной ткани пациентки при сравнении с положительным контролем (рис. 7).

Одной из частых причин ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией является относительно поздний возраст манифестации симптомов – 2–3-я декада жизни. Полимиозит обычно манифестирует у пациентов старше 18–20 лет [12, 28], а в среднем в 56 (36–76) лет [28, 29], тогда как средний возраст манифестации дисферлинопатий приходится на 17,9–22,7 года [14, 30, 31]. Однако вариабельность дебюта дисферлинопатии достаточно широка – от рождения до 73 лет [32, 33]. В представленном нами случае дебют произошел в 37 лет, что соответствует возрастному диапазону (31 (26,0–36,6) год [5–9, 13, 34–38]) ранее описанных случаев ложно диагностированного полимиозита с максимально поздним случаем манифестации в 58 лет [39]. Следует отметить, что дебюту дисферлинопатии предшествовал 5-летний период ферментемии с 32 лет, являющийся субклиническим этапом болезни, в течение которого пациентка успешно занималась легкой атлетикой. Активные занятия

спортом и даже наличие определенных достижений [26, 40–42] на субклинической стадии дисферлинопатии часто являются аргументом в пользу приобретенного воспалительного заболевания мышц. При дисферлинопатии субклинический статус существенно варьирует от 10 [43] до 50 лет [14] и в среднем составляет 18,5 (15,5–28,0) года [14, 35, 43–52].

Подострое или острое начало развития мышечной слабости также является фактором, способствующим ложной диагностике полимиозита у пациентов с дисферлинопатией [6, 34]. Однако в большинстве случаев ложной диагностики все же наблюдался хронический характер течения дисферлинопатии [7, 9, 27, 35–37, 53]. Спорадическое происхождение и отсутствие сведений о кровнородственном браке родителей описываемого пациента также послужили причинами ошибочной диагностики полимиозита, как и в других случаях дисферлинопатии [3, 5–7, 9, 34–36, 54].

Развитие симметричной проксимальной мышечной слабости преимущественно в ногах у пациентов с поясно-конечностным фенотипом дисферлинопатии расценивается как ключевой признак полимиозита [55, 56], что часто приводит к ошибочной диагностике [3, 6–9, 34, 39]. В ряде случаев дебют дисферлинопатии по типу Миоши также сопровождался ложной диагностикой полимиозита [5, 27, 35–38], несмотря на то, что поражение дистальных мышц нижних конечностей развивается при дерматомиозите и полимиозите крайне редко и только на поздних стадиях [56]. В то же время у пациентов с миозитом с включениями слабость разгибателей стоп является ранним и достаточно распространенным признаком (до 50 % случаев) [57]. Одним из важных дифференциальных клинических признаков воспалительных миопатий является слабость сгибателей шеи, не встречающаяся у пациентов с дисферлинопатией вплоть до поздней стадии болезни [58].

В представленном нами случае кроме проксимальной мышечной слабости отмечалась боль в икроножных мышцах, характерная для большинства пациентов с дисферлинопатией [5, 6, 27, 34, 54], нередко сопровождающаяся рецидивирующим отеком голеней [34, 35]. Кроме того, попытки снизить дозу ГКС у пациентов с дисферлинопатией иногда сопровождались усилением или возобновлением миалгии [27]. При дерматомиозите и полимиозите миалгия встречается примерно в 30 % случаев [12, 59]. Обратимое нарастание мышечной слабости и миалгии в период острых инфекционных заболеваний одинаково часто отмечается у пациентов с полимиозитом и дисферлинопатией за счет вторичного воспалительного процесса в скелетной мышечной ткани [60].

В дифференциальной диагностике дисферлинопатии от воспалительных миопатий существенную роль имеет атрофия икроножных мышц, имеющаяся к моменту манифестации мышечной слабости у пациентов с проксимально-дистальным фенотипом и миопатией

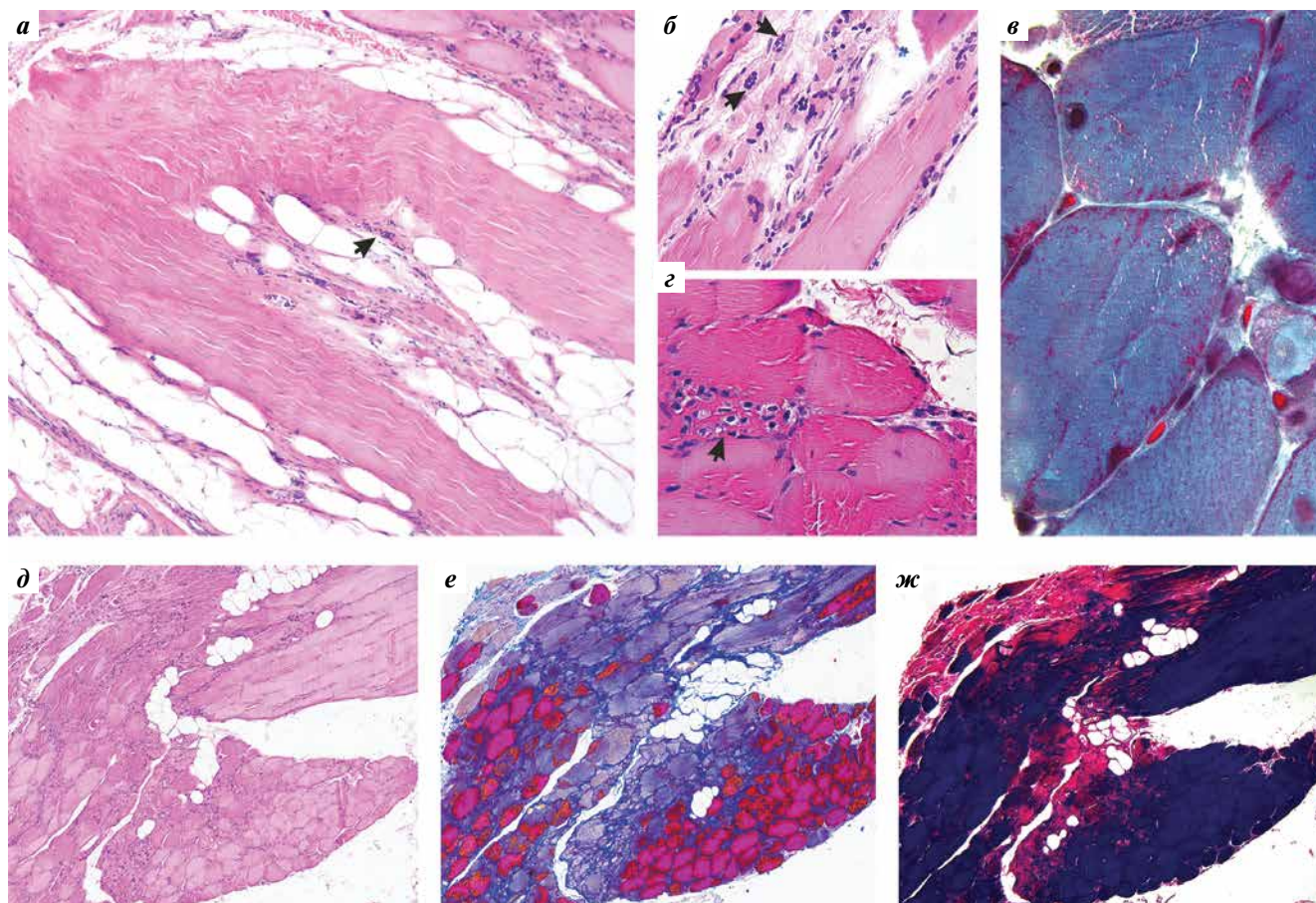


Рис. 5. Гистологическое исследование скелетных мышц: а, б — участок фиброза и липоматоза мышечной ткани с сохранившимися и атрофированными мышечными волокнами со «слипшимися ядрами» (стрелка) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в — базофильные волокна, среди которых определяются единичные волокна с субсарколеммальными скоплениями митохондрий (парафиновые срезы, окраска трихромом по Гомори в собственной модификации, $\times 1000$); г — некроз мышечного волокна (стрелка) с инвазией клетками макрофагального ряда (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); д–ж — цитоплазма значительной части регенерирующих мышечных волокон с признаками базофилии (д — однородный светло-розовый цвет при одновременной окраске гематоксилином и эозином; е — фиолетовый цвет (за счет фуксина); ж — темно-синий цвет из-за окраски азуром II); е — участки межмышечного фиброза синего цвета (д — окраска гематоксилином и эозином; е — окраска трихромом по Маллори; ж — окраска гематоксилином, азуром II и эозином по Максимову, $\times 50$)

Fig. 5. Histological examination of skeletal muscles: а, б — area of fibrosis and lipomatosis of muscle tissue, with preserved and atrophied muscle fibers with “clumped nuclei” (arrow) (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); в — basophilic fibers, among which single fibers with subsarcolemmal accumulations of mitochondria are determined (paraffin sections, Gomori trichrome staining, $\times 1000$); г — necrosis of the muscle fiber (arrow) with macrophages’ invasion (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); д–ж — cytoplasm of a significant part of regenerating muscle fibers with signs of basophilia (д — homogeneous light pink color with simultaneous staining with hematoxylin and eosin; е — purple color (due to fuchsin); ж — dark blue color due to staining with azure II); е — areas of intermuscular fibrosis of blue color (д — staining with hematoxylin and eosin staining; е — trichrome according to Mallory; ж — hematoxylin, azure II and eosin according to Maksimov, $\times 50$)

Миоши [7, 36, 37], тогда как при воспалительных миопатиях амиотрофии развиваются на более поздних этапах [58]. Снижение или отсутствие рефлексов ахилловых сухожилий также частый признак дисферлинопатии, манифестирующей как миопатия Миоши или проксимально-дистальный фенотип [7, 37, 38]. В представленном нами случае ахилловы рефлексy были оживлены и сопровождалась клоноидами. На момент дебюта болезни контрактуры сгибателей пальцев кистей и ахилловых сухожилий при отсутствии мышечной слабости в икроножных мышцах являются одним из частых и ранних признаков дисферлинопатии [61]. При этом аналогичные изменения описаны у пациентов

с ювенильным дерматомиозитом на поздних стадиях [12, 62].

При воспалительных миопатиях обязательно следует оценивать наличие внескелетных проявлений: субфебрилитета, анорексии, артралгии, потери массы тела, интерстициальных заболеваний легких [63].

Первоначальное выявление повышенных уровней АЛТ и АСТ на субклиническом этапе в нашем случае привело к ложной диагностике патологии билиарной системы, что обусловлено недостаточной информированностью врачей смежных специальностей о повышении уровней данных маркеров при патологии скелетных мышц [35, 64].

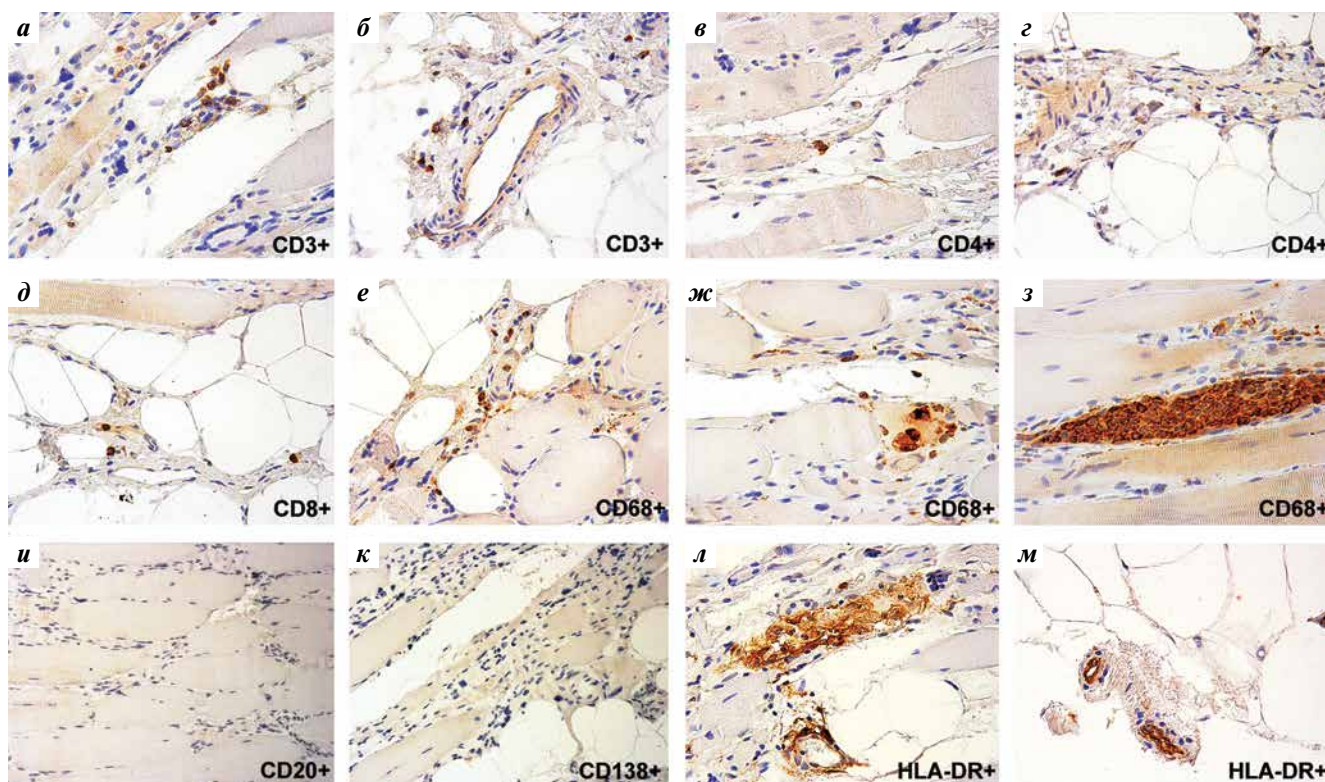


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белкам CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR: а – минимально выраженные периваскулярные очаги инфильтрации CD3+-Т-лимфоцитами в эндомизии мышечной ткани; б – в зонах липоматоза и фиброза (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3, $\times 400$); в – минимально выраженные периваскулярные очаги инфильтрации CD4+-Т-лимфоцитами в эндомизии мышечной ткани; г – в зонах липоматоза и фиброза (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD4, $\times 400$); д – единичные CD8+-Т-лимфоциты в зоне липоматоза мышечной ткани (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8, $\times 400$); е – CD68+-макрофаги в эндо- и перимизии. Инвазия CD68+ макрофагов в мышечные волокна: ж – поперечный, з – тангенциальный срез (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68, $\times 400$); и – отсутствие CD20+-клеток, к – отсутствие CD138+-клеток в мышечной ткани (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD20 и CD138, $\times 400$ (и), $\times 200$ (к)); л – HLA-DR определяется в макрофагах; м – HLA-DR в реактивно измененных эндотелиоцитах (иммуногистохимическая реакция с антителами к HLA-DR, $\times 400$)

Fig. 6. Immunohistochemical reaction (IHC) with antibodies to CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR: а – minimal perivascular foci of CD3+ T-lymphocytes infiltration in the endomysium of muscle tissue; б – in areas of lipomatosis and fibrosis (IHC with anti-CD3 antibodies, $\times 400$); в – minimal perivascular foci of CD4+ T-lymphocytes infiltration in the endomysium of muscle tissue; г – in areas of lipomatosis and fibrosis (IHC with anti-CD4 antibodies, $\times 400$); д – single CD8+ T-lymphocytes in the area of muscle tissue lipomatosis (IHC with anti-CD8 antibodies, $\times 400$); е – CD68+ macrophages in endo- and perimysium. Invasion of CD68+ macrophages into muscle fibers: ж – transverse, з – tangential section (IHC with anti-CD68 antibodies, $\times 400$); и – absence of CD20+ cells, к – CD138+ cells in the muscle tissue (IHC with antibodies to CD20 and CD138, $\times 400$ (и), $\times 200$ (к)); л – HLA-DR is determined in macrophages; м – HLA-DR is determined in reactive endotheliocytes (IHC with antibodies to HLA-DR, $\times 400$)

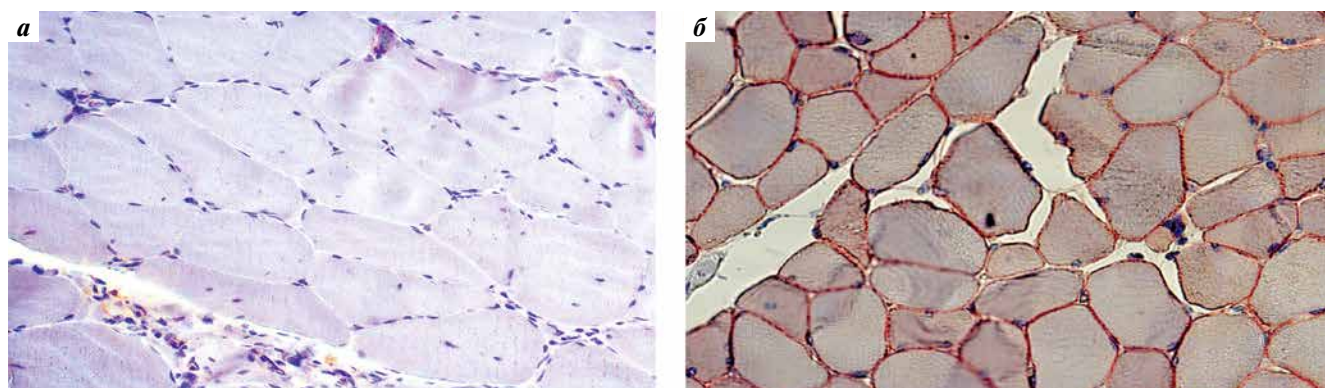


Рис. 7. Иммуногистохимическая реакция с антителами к дисферлину: а – отсутствие белка дисферлина в саркоплазматической мембране и цитоплазме мышечных волокон пациента; б – субсарколеммное окрашивание белка дисферлина в контрольном образце (иммуногистохимическая реакция с антителами к дисферлину, $\times 200$)

Fig. 7. Immunohistochemical reaction with dysferlin antibodies: а – absence of dysferlin in the sarcoplasmic membrane and cytoplasm of the patient's muscle fibers; б – subsarcolemmal staining of the dysferlin protein in the control sample (immunohistochemical reaction with dysferlin antibodies, $\times 200$)

Значительное повышение уровня КФК характерно как для пациентов с дисферлинопатией (10–100 раз) [61], так и для пациентов с полимиозитом (5–50 раз) [58], что затрудняет их лабораторную дифференцировку. Повышение уровня КФК от 1570 до 3468 Ед/л (7–17-кратное повышение) в представленном случае не выходило за пределы диапазона, характерного для полимиозита, и в то же время соответствовало вариабельности уровня КФК в ранее описанных случаях ложной диагностики полимиозита – 7000 (3256–9600) Ед/л [5–9, 13, 34–38].

Важно отметить, что изменение уровней КФК, лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ коррелирует с активностью воспалительных миопатий и снижается в ходе проводимой терапии [58], в отличие от пациентов с дисферлинопатией, у которых сохраняется повышение уровня КФК с колебанием в определенном индивидуальном диапазоне [5–9, 13, 34–38].

Дифференциальное значение имеют лимфоцитоз, тромбоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов, а также уровней фибриногена и С-реактивного белка в большинстве случаев воспалительных миопатий [58], в отличие от дисферлинопатии [3].

В описываемом нами случае и в большинстве представленных примеров ложной диагностики полимиозита при дисферлинопатии МРТ мышц не проводилась на первичном этапе обследования [7, 36, 39, 54]. Данный факт не позволил своевременно выявить признаки длительно существовавшего мышечно-дистрофического процесса – участков субтотального и тотального жирового замещения отдельных мышц. Показанием к проведению МРТ в нашем случае послужило отсутствие должного эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии в течение года, применение которой нивелировало отечные изменения мышц, имеющие важное дифференциально-диагностическое значение [65, 66].

В мышцах таза и бедер наблюдались минимальные отечные диффузные изменения на STIR-изображениях, которые могут наблюдаться как при дисферлинопатии, так и при полимиозите [65]. Однако в *caput laterale m. gastrocnemii* сохранялись выраженные отечные изменения, свидетельствующие об активном мышечно-дистрофическом процессе, наблюдаемом при дисферлинопатии [66].

Выявленный МР-паттерн жировой инфильтрации (*m. tensor fasciae latae, m. vastus lateralis, intermedius et medialis, caput mediale m. gastrocnemii*) мог быть рассмотрен как проявление полимиозита или миозита с включениями при возрасте дебюта старше 50 лет и большей длительностью болезни [65, 67]. Следует отметить, что переднедоминантный МР-паттерн жировой инфильтрации является достаточно редким вариантом дисферлинопатии и встречается в 14–16 % случаев [26, 66, 68], что является причиной задержки диагностики поясно-конечностного фенотипа дисферлинопатии.

Несмотря на иммуносупрессивную терапию, через 2 года наблюдения выявлены признаки прогрессирования жирового замещения мышц.

Неспецифические изменения первично-мышечного типа при игольчатой электромиографии также не позволяют дифференцировать воспалительные миопатии от дисферлинопатии [12, 36, 38, 61].

В случае дифференциальной диагностики воспалительных и наследственных миопатий чрезвычайно важно выполнять забор биоптата из участка отечных изменений мышц на основании данных МРТ (STIR), что обеспечивает максимально полноценный анализ лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата без необходимости выполнения повторных биопсий [9, 12, 69]. В нашем и большинстве ранее представленных случаев [5, 6, 8, 34, 36, 39] биоптат брали из *m. vastus lateralis* без предварительной оценки мышц с помощью МРТ. Следует отметить, что изменения в результатах биопсии мышц при дисферлинопатии могут быть весьма вариабельны в зависимости от места забора биоптата [37, 44]. При фенотипе Миоши выраженные воспалительные изменения наблюдались в клинически менее пораженных мышцах [37, 38]. Данный факт позволяет предположить, что инфильтрация воспалительными клетками может быть относительно ранней гистопатологической особенностью у пациентов с дисферлинопатией до развития очевидных дистрофических изменений [37].

Наличие значительного количества регенерирующих мышечных волокон создает впечатление о приобретенном характере мышечно-дистрофического процесса [5–7, 37], хотя признаки регенерации встречаются при дисферлинопатии так же часто [70].

В исследуемом биоптате также выявлялись единичные мышечные волокна с субсарколеммным накоплением митохондрий, которые рядом исследователей интерпретируются как маркеры хронической денервации мышц [71]. Единичные угловатые атрофированные волокна на фоне выраженных миопатических изменений свидетельствуют об агрессивном и хроническом течении миодистрофического процесса, что объясняет наложение признаков нейрогенного паттерна поражения [72].

Основной причиной ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией является обнаружение лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата, наблюдаемого в 36–70 % случаев [4, 13]. Лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат является практически обязательным атрибутом воспалительных миопатий, за исключением аутоиммунного некротизирующего миозита [12, 58]. При сравнении с полимиозитом при дисферлинопатии наблюдается меньшая выраженность инфильтрата в целом [73]. При дисферлинопатии наблюдается преимущественно периваскулярный тип инфильтрата [9, 35, 37, 38], хотя встречаются также перимизимальный и эндомизимальный типы [5, 6, 37, 39] или их комбинация [7, 37]. В нашем и ряде

других случаев [5, 6, 37, 39] невыраженный инфильтрат имел перимизиальный и эндомизиальный характер и преобладал над периваскулярным, что также характерно для полимиозита [11, 58]. Наличие воспалительных инфильтратов в биоптатах мышц при дисферлинопатии связывают с более высокой скоростью прогрессирования болезни [14], однако в представленном случае процесс имел медленно прогрессирующий характер.

Отсутствие иммуногистохимической верификации клеточного состава инфильтрата при первичной оценке мышечного биоптата в представленном нами и большинстве ранее описанных случаев [35, 38, 39] не позволяет решить главную задачу — определить первичность воспалительного процесса в скелетной мышце [11]. При полимиозите и миозите с включениями первичность воспаления определяется преобладанием CD8⁺-лимфоцитов в инфильтрате и их инвазией в интактные мышечные волокна [11, 55, 58]. При вторичном воспалительном процессе основу инфильтрата составляют макрофаги, внедряющиеся в некротизированные волокна, гибель которых может быть обусловлена наследственным мышечно-дистрофическим процессом [6, 11].

При повторном анализе биоптата выявленный нами преимущественно макрофагальный и, в меньшей степени, лимфоцитарный (CD4⁺ и CD8⁺) инфильтрат соответствовал ранее описанным изменениям при дисферлинопатии [7, 34, 73]. При полимиозите лимфоциты CD4⁺ и макрофаги присутствуют практически в равных пропорциях [74]. Имеется сообщение о сходной закономерности при дисферлинопатии [13]. Следует отметить, что среди лимфоцитов в инфильтрате при дисферлинопатии в большинстве случаев преобладают CD4⁺, тогда как CD8⁺ и CD20⁺, CD138⁺ встречаются редко или вообще отсутствуют [3, 8, 13, 54, 74].

Для повышения эффективности диагностики также целесообразна оценка экспрессии МНС I типа на поверхности мышечных волокон, подвергшихся инвазии, что является одним из ключевых признаков полимиозита и миозита с включениями [11, 58, 75]. Однако гиперэкспрессия МНС I типа на поверхности сарколеммы мышечных волокон у пациентов с дисферлинопатией также встречается в 71,4 % случаев, а при полимиозите — в 100 % [10, 34, 73, 74]. Поэтому оценка экспрессии МНС I типа является дополнительным методом дифференциальной диагностики со специфичностью 95 % [76].

Применение дополнительных иммуногистохимических реакций с C5b-9 (маркер мембран-атакующего комплекса) имеет неоднозначное значение в дифференциальной диагностике дисферлинопатии и полимиозита. В частности, выявлены положительные иммуногистохимические реакции с C5b-9 на поверхности интактных мышечных волокон у пациентов с дисферлинопатией [77]. Подобные изменения обнаружены и при других

миопатиях — при лице-лопаточно-конечностной мышечной дистрофии и некоторых поясно-конечностных мышечных дистрофиях, а также при отрицательных иммуногистохимических реакциях у пациентов с воспалительными миопатиями [78]. Однако в 2015 г. X. Yin и соавт. продемонстрировали равную встречаемость положительных иммуногистохимических реакций с C5b-9 у пациентов с дисферлинопатией и полимиозитом [74].

Выявленные реактивные изменения сосудов носят неспецифический вторичный характер, в отличие от первичного поражения сосудов с уменьшением их плотности в мышечной ткани при дерматомиозите [11].

При иммуногистохимической реакции с анти-dysf получена отрицательная реакция, свидетельствующая о полном отсутствии белка дисферлина в образце мышечной ткани. Однако в случаях изменения иммунолокализации дисферлина следует исключить неспецифический характер данных проявлений, наблюдаемых при кальпаинопатии, дистрофинопатии и саркогликанопатии [79]. В таких случаях подтверждающим тестом является вестерн-блоттинг белка дисферлина в мышечном биоптате [6, 7, 27, 34] или моноцитах периферической крови [5, 36].

В представленном нами случае факт отсутствия белка дисферлина в биоптате мышцы привел к необходимости целенаправленного поиска мутаций в гене *DYSF* с помощью полноэкзомного секвенирования, несмотря на отрицательный результат при использовании панели нервно-мышечных болезней, включающей 82 гена. Выявленная при полноэкзомном секвенировании ранее не описанная миссенс-мутация в гетерозиготном состоянии в *DYSF* потребовала поиска крупных делеций/дупликаций в этом гене. При MLPA была выявлена дупликация 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов.

В связи с ложной диагностикой полимиозита в представленном нами случае пациентка получала комбинированную иммуносупрессивную терапию в течение 4 лет. После начала ежедневной терапии ГКС были отмечены купирование миалгии, уменьшение ощущения тяжести в мышцах при отсутствии увеличения мышечной силы, что расценено как минимально выраженный первоначальный положительный эффект, описанный ранее R. Scalco и соавт. (2017) [27]. Однако в большинстве представленных случаев назначение терапии ГКС (от 0,5–1,0 мг/кг/сут) сопровождалось либо отсутствием эффекта [5, 9, 34, 35, 37, 38], либо медленным прогрессированием мышечной слабости [3, 7, 8, 54] или даже очевидным ухудшением статуса [6]. В представленном нами случае в течение 7 мес терапии ГКС первоначальное улучшение оставалось стабильным [9, 24].

Применение комбинации ГКС и цитостатических препаратов, в частности метотрексата, не сопровождалось увеличением мышечной силы, что было отмечено ранее [5, 7–9], так же как при использовании азатиоприна [5, 8, 9, 34, 39, 54], циклоспорина А [8, 34], циклофосфида [6, 9, 34] и микофенолата мофетила [5, 8].

Комбинация цитостатиков с операциями плазмобластического обмена или внутривенными иммуноглобулинами [8, 9] также не приводила к увеличению силы мышц [6].

На фоне комбинации малых доз ГКС (8 мг/сут) и терапии ритуксимабом (1000 мг/год) наблюдалось субъективное уменьшение мышечной слабости, однако объективно выявлено лишь незначительное снижение кистевой динамометрии с 21 до 18 кгс за 2 года наблюдения. В 2010 г. A. Legario и соавт. описали увеличение силы в мышцах плечевого и тазового поясов у пациентов с дисферлинопатией, включая кистевой хват на фоне ритуксимаба [80], что не было подтверждено в других работах [5, 8].

Как сообщалось ранее, назначение ГКС и цитостатиков не позволило снизить уровни КФК, АЛТ, АСТ [6], что, вероятно, связано с перманентным фактором нарушения целостности сарколеммы при дисферлинопатии [81, 82]. Однако в ряде наблюдений отмечено как повышение уровня КФК [7, 35], так и его очевидное снижение [34]. Снижение уровня КФК не наблюдалось и при комбинации ГКС с цитостатиками и внутривенными иммуноглобулинами [9]. Отсутствие прироста уровней КФК, АЛТ, АСТ на фоне терапии в нашем случае, вероятно, связано со стабилизацией вторичного воспалительного процесса в мышечной ткани. Следует отметить, что в период приема метотрексата было отмечено статистически значимое повышение уровня АЛТ с последующим снижением после отмены, что, вероятно, связано с гепатотоксическим эффектом препарата [83].

Таким образом, следует настороженно относиться к диагнозу стероидрезистентного полимиозита и во всех случаях пересматривать его [5, 6, 27, 34].

Комбинация таких признаков, как подострое начало проксимальной мышечной слабости [3, 6, 34], сопровождающейся болью и отеком мышц [6, 27, 34], спорадический характер [6, 34], наличие лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата периваскулярного и эндомизимального типов [7, 35, 38], приводила к ложному диагнозу полимиозита в 25 % случаев у пациентов с дисферлинопатией [14].

Таким образом, полимиозит остается диагнозом исключения не только клинически, но и патогистологически. В случаях с очевидной рефрактерной воспалительной миопатией необходим своевременный забор мышечного биоптата из участка максимально выраженного отека (по данным STIR) с последующей иммуногистохимической оценкой состава инфильтрата, а также паттерна и степени иммуноокрашивания белка дисферлина.

Своевременная постановка диагноза дисферлинопатии позволяет избежать эскалации иммуносупрессивной терапии с целью достижения клинического эффекта и, как результат, высокого риска развития побочных эффектов.

Применение малых доз ГКС, цитостатической терапии и ритуксимаба не ухудшает течение дисферлинопатии и не влияет на уровень ферментемии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mammen A.L. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Op Rheumatol* 2017;29:618–22. DOI: 10.1097/bor.0000000000000441
- Barp A., Bellance R., Malfatti E. et al. Late onset multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) myopathy misdiagnosed as polymyositis. *J Clin Rheumatol* 2020;26:e125–e127. DOI: 10.1097/rhu.0000000000001000
- Xu C., Chen J., Zhang Y., Li J. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B misdiagnosed as polymyositis at the early stage: Case report and literature review. *Medicine* 2018;97:e10539. DOI: 10.1097/md.00000000000010539
- Fanin M., Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:461–70. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2002.00417.x
- Loureiro Amigo J., Gallardo E., Gallano P., Grau-Junyent J.M. Dysferlinopathy masquerading as a refractory polymyositis. *Med Clin* 2015;145:414–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.12.009
- Benveniste O., Romero N.B. Myositis or dystrophy? Traps and pitfalls. *Presse Medicale* 2011;40:e249–55. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.11.023
- Tang J., Song X., Ji G. et al. A novel mutation in the *DYSF* gene in a patient with a presumed inflammatory myopathy. *Neuropathology* 2018. DOI: 10.1111/neup.12474
- Ceccon G., Lehmann H.C., Neuen-Jacob E. et al. Therapy-resistant polymyositis – is the diagnosis correct? *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2017;76:640–3. DOI: 10.1007/s00393-017-0326-0
- Griger Z., Nagy-Vincze M., Bodoki L. et al. Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis. *Joint, Bone, Spine* 2016;83:355, 356. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.03.017
- Jethwa H., Jacques T.S., Gunny R. et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2B masquerading as inflammatory myopathy: case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:19. DOI: 10.1186/1546-0096-11-19
- Dalakas M.C. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:779–98. DOI: 10.1016/s0889-857x(02)00030-3
- Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14368-1
- Gallardo E., Rojas-García R., de Luna N. et al. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* 2001;57:2136–8. DOI: 10.1212/wnl.57.11.2136
- 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;64:1176–82. DOI: 10.1001/archneur.64.8.1176
- Vinit J., Samson M., Jr., Gaultier J.B. et al. Dysferlin deficiency treated like refractory polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010;29:103–6. DOI: 10.1007/s10067-009-1273-1
- Fitzsimons R.B. Facioscapulohumeral dystrophy: the role of inflammation. *Lancet* 1994;344:902, 903. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92263-2
- Arahata K., Ishihara T., Fukunaga H. et al. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analyses. *Muscle Nerve Suppl* 1995:S56–66.
- Statland J.M., Shah B., Henderson D. et al. Muscle pathology grade for facioscapulohumeral muscular dystrophy biopsies. *Muscle Nerve* 2015;52:521–6. DOI: 10.1002/mus.24621

19. Darin N., Kroksmark A.K., Ahlander A.C. et al. Inflammation and response to steroid treatment in limb-girdle muscular dystrophy 21. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:353–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.02.018
20. Krahn M., Goicoechea M., Hanisch F. et al. Eosinophilic infiltration related to CAPN3 mutations: a pathophysiological component of primary calpainopathy? *Clin Genet* 2011;80: 398–402. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01620.x
21. Moraitis E., Foley A.R., Pilkington C.A. et al. Infantile-onset LMNA-associated Muscular Dystrophy Mimicking Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy. *J Rheumatol* 2015;42:1064–6. DOI: 10.3899/jrheum.140554
22. Marago I., Roberts M., Roncaroli F. et al. Limb girdle muscular dystrophy R12 (LGMD 2L, anoctaminopathy) mimicking idiopathic inflammatory myopathy: key points to prevent misdiagnosis. *Rheumatology* 2021. DOI: 10.1093/rheumatology/keab553
23. Hilton-Jones D. Myositis mimics: how to recognize them. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:663–70. DOI: 10.1097/bor.000000000000101
24. Hoffman E.P., Rao D., Pachman L.M. Clarifying the boundaries between the inflammatory and dystrophic myopathies: insights from molecular diagnostics and microarrays. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:743–57. DOI: 10.1016/s0889-857x(02)00031-5
25. Mastaglia F.L. When the treatment does not work: polymyositis. *Pract Neurol* 2008;8:170–4. DOI: 10.1136/jnnp.2007.142562
26. Angelini C., Peterle E., Gaiani A. et al. Dysferlinopathy course and sportive activity: clues for possible treatment. *Acta Myologica* 2011;30:127–32.
27. Scalco R.S., Lorenzoni P.J., Lynch D.S. et al. Polymyositis without Beneficial Response to Steroid Therapy: Should Miyoshi Myopathy be a Differential Diagnosis? *Am J Case Rep* 2017;18:17–21. DOI: 10.12659/ajcr.900970
28. Marie I., Hatron P.Y., Levesque H. et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999;78:139–47. DOI: 10.1097/00005792-199905000-00001
29. Lynn S.J., Sawyers S.M., Moller P.W. et al. Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989–2001. *Intern Med J* 2005;35:170–3. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2004.00764.x
30. Umakhanova Z.R., Bardakov S.N., Mavlikeev M.O. et al. Twenty-year clinical progression of dysferlinopathy in patients from Dagestan. *Front Neurol* 2017;8:77. DOI: 10.3389/fneur.2017.00077
31. Ueyama H., Kumamoto T., Horinouchi H. et al. Clinical heterogeneity in dysferlinopathy. *Intern Med* 2002;41:532–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.532
32. Paradis C., Gonzalez-Quereda L., De Luna N. et al. A new phenotype of dysferlinopathy with congenital onset. *Neuromusc Disord* 2009;19:21–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.09.015
33. Klinge L., Dean A.F., Kress W. et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromusc Disord* 2008;18:288–90. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004
34. Angelini C., Grisold W., Nigro V. Diagnosis by protein analysis of dysferlinopathy in two patients mistaken as polymyositis. *Acta Myol* 2011;30:185–7.
35. Li F., Yin G., Xie Q., Shi G. Late-onset dysferlinopathy presented as “liver enzyme” abnormalities: a technical note. *J Clin Rheumatol* 2014;20:275–7. DOI: 10.1097/rhu.0000000000000126
36. Pradhan S. Diamond on quadriceps: A frequent sign in dysferlinopathy. *Neurology* 2008;70(4):322. DOI: 10.1212/01.wnl.0000298091.07609.a0
37. Rowin J., Meriggioli M.N., Cochran E.J., Sanders D.B. Prominent inflammatory changes on muscle biopsy in patients with Miyoshi myopathy. *Neuromusc Disord* 1999;9:417–20. DOI: 10.1016/s0960-8966(99)00041-3
38. Austin S.G., Pappolla M.A., Dimachkie M., Vriesendorp F.J. A confusing case of Miyoshi distal myopathy. *Muscle Nerve* 1995;18:922, 923.
39. Pimentel L.H., Alcantara R.N., Fontenele S.M. et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B mimicking polymyositis. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:80–82. DOI: 10.1590/s0004-282x2008000100019
40. Moore U.R., Jacobs M., Fernandez-Torron R. et al. Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018;89:1224–6. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317329
41. Moore U., Jacobs M., Fernandez-Torron R. et al. Intensive teenage activity is associated with greater muscle hyperintensity on T1W magnetic resonance imaging in adults with dysferlinopathy. *Front Neurol* 2020;11:613446. DOI: 10.3389/fneur.2020.613446
42. Mahjneh I., Marconi G., Bushby K. et al. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshifting dysferlin mutations. *Neuromusc Disord* 2001;11:20–6. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00157-7
43. Cupler E.J., Bohlega S., Hessler R. et al. Miyoshi myopathy in Saudi Arabia: clinical, electrophysiological, histopathological and radiological features. *Neuromusc Disord* 1998;8:321–6. DOI: 10.1016/s0960-8966(98)00026-1
44. Galassi G., Rowland L.P., Hays A.P. et al. High serum levels of creatine kinase: asymptomatic prelude to distal myopathy. *Muscle Nerve* 1987;10:346–50. DOI: 10.1002/mus.880100411
45. Argov Z., Sadeh M., Mazor K. et al. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. *Brain* 2000;123(Pt 6):1229–37. DOI: 10.1093/brain/123.6.1229
46. Prella A., Sciacco M., Tancredi L. et al. Clinical, morphological and immunological evaluation of six patients with dysferlin deficiency. *Acta Neuropathol* 2003;105:537–42. DOI: 10.1007/s00401-002-0654-1
47. Suzuki N., Aoki M., Takahashi T. et al. Novel dysferlin mutations and characteristic muscle atrophy in late-onset Miyoshi myopathy. *Muscle Nerve* 2004;29:721–23. DOI: 10.1002/mus.20025
48. Okahashi S., Ogawa G., Suzuki M. et al. Asymptomatic sporadic dysferlinopathy presenting with elevation of serum creatine kinase. Typical distribution of muscle involvement shown by MRI but not by CT. *Intern Med* 2008;47:305–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0519
49. Kobayashi Y., Takahashi T., Sumi H. et al. A case of dysferlinopathy asymptomatic for 10 years after an episode of transient muscle weakness. *Clin Neurol* 2012;52:495–8. DOI: 10.5692/clinicalneuro.52.495
50. Xi J., Blandin G., Lu J. et al. Clinical heterogeneity and a high proportion of novel mutations in a Chinese cohort of patients with dysferlinopathy. *Neurol India* 2014;62:635–9. DOI: 10.4103/0028-3886.149386
51. Aasen T., Achdjan H., Usta Y., Nanda R. Dysferlin-deficient muscular dystrophy identified through laboratory testing for elevated aminotransferases. *ACG Case Rep J* 2016;3:127–9. DOI: 10.14309/crj.2016.22
52. Kulankrakorn K., Sangruchi T. Discordant manifestation in brothers with Miyoshi myopathy. *J Neurol Sci* 2017;373:86, 87. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.032
53. Cho H.J., Sung D.H., Kim E.J. et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with Miyoshi myopathy: identification of three novel mutations in the *DYSF* gene. *J Korean Med Sci* 2006;21: 724–7. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.4.724
54. Selva-O'Callaghan A., Labrador-Horrillo M., Gallardo E. et al. Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromusc Disord* 2006;16:208, 209. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.01.005
55. Rider L.G., Ruperto N., Pistorio A. et al. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. *Rheumatology* 2017;56:1884–93. DOI: 10.1093/rheumatology/kex226
56. Sasaki H., Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatol* 2018;28:913–21. DOI: 10.1080/14397595.2018.1467257
57. Mantegazza R., Bernasconi P., Confalonieri P., Cornelio F. Inflammatory myopathies and systemic disorders: a review of immunopathogenetic mechanisms and clinical features. *J Neurol* 1997;244:277–87. DOI: 10.1007/s004150050087

58. Findlay A.R., Goyal N.A., Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015;51:638–56. DOI: 10.1002/mus.24566
59. Greenberg S.A. Inflammatory myopathies: evaluation and management. *Semin Neurol* 2008;28:241–9. DOI: 10.1055/s-2008-1062267
60. Choi J.H., Park Y.E., Kim S.I. et al. Differential immunohistological features of inflammatory myopathies and dysferlinopathy. *J Korean Med Sci* 2009;24:1015–23. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.6.1015
61. Fanin M., Angelini C. Progress and challenges in diagnosis of dysferlinopathy. *Muscle Nerve* 2016;54:821–35. DOI: 10.1002/mus.25367
62. Kishi T., Warren-Hicks W., Bayat N. et al. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2021;60:2134–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa371
63. Schnabel A., Hellmich B., Gross W.L. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:99–105. DOI: 10.1007/s11926-005-0061-4
64. Brüß M., Homann J., Molderings G.J. Dysferlinopathy as an extrahepatic cause for the elevation of serum transaminases. *Medizinische Klinik* 2004;99:326–9. DOI: 10.1007/s00063-004-1046-1
65. Ukichi T., Yoshida K., Matsushima S. et al. MRI of skeletal muscles in patients with idiopathic inflammatory myopathies: characteristic findings and diagnostic performance in dermatomyositis. *RMD Open* 2019;5:e000850. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000850
66. Jin S., Du J., Wang Z. et al. Heterogeneous characteristics of MRI changes of thigh muscles in patients with dysferlinopathy. *Muscle Nerve* 2016;54:1072–9. DOI: 10.1002/mus.25207
67. Kubínová K., Dejthepaporn R., Mann H. et al. The role of imaging in evaluating patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(Suppl 114):74–81.
68. Bardakov S.N., Tsargush V.A., Carlier P.G. et al. Magnetic resonance imaging pattern variability in dysferlinopathy. *Acta Myol* 2021;40:158–71. DOI: 10.36185/2532-1900-059
69. Prayson R.A. Diagnostic yield associated with multiple simultaneous skeletal muscle biopsies. *Am J Clin Pathol* 2006;126:843–8. DOI: 10.1309/78b3m0tgjyt4ruum
70. Rosales X.Q., Gastier-Foster J.M., Lewis S. et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. *Muscle Nerve* 2010;42:14–21. DOI: 10.1002/mus.21650
71. Yoshida K. Morphological study of muscle fibers stained red by modified Gomori trichrome staining with special reference to smooth red fibers. *Hokkaido J Med Sci* 1997;72:163–80.
72. De Girolami U., Nachmanoff D., Specht L. Diseases of skeletal muscle. *Neuropathology* 1997:717–63.
73. Confalonieri P., Oliva L., Andreetta F. et al. Muscle inflammation and MHC class I up-regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin: an immunopathological study. *J Neuroimmunol* 2003;142:130–6. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00255-8
74. Yin X., Wang Q., Chen T. et al. CD4+ cells, macrophages, MHC-I and C5b-9 involve the pathogenesis of dysferlinopathy. *Intern J Clin Experiment Pathol* 2015;8:3069–75.
75. Gherardi R.K. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *La Presse Médicale* 2011;40(4):e209–e218. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.12.013
76. Van der Pas J., Hengstman G.J., ter Laak H.J. et al. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:136–9.
77. Selcen D., Stilling G., Engel A.G. The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy. *Neurology* 2001;56:1472–81. DOI: 10.1212/wnl.56.11.1472
78. Spuler S., Engel A.G. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology* 1998;50:41–6. DOI: 10.1212/wnl.50.1.41
79. Piccolo F., Moore S.A., Ford G.C., Campbell K.P. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb – girdle muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2000;48:902–12.
80. Lerario A., Cogiamanian F., Marchesi C. et al. Effects of rituximab in two patients with dysferlin-deficient muscular dystrophy. *BMC Musc Dis* 2010;11:157. DOI: 10.1186/1471-2474-11-157
81. Cenacchi G., Fanin M., De Giorgi L.B., Angelini C. Ultrastructural changes in dysferlinopathy support defective membrane repair mechanism. *J Clin Pathol* 2005;58:190–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.018978
82. Bansal D., Miyake K., Vogel S.S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003;423:168–72. DOI: 10.1038/nature01573
83. Azzam A., Jiyad Z., O'Beirne J. Is methotrexate hepatotoxicity associated with cumulative dose? A systematic review and meta-analysis. *Austr J Dermatol* 2021;62:130–40. DOI: 10.1111/ajd.13546

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.Н. Хелковская-Сергеева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Емелин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

И.С. Лимаев: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Ф. Муртазина, В.А. Царгуш: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Исаев: обзор публикаций по теме статьи;

В.С. Каймонов: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

Р.В. Деев, М.В. Гусева, Я.В. Сафронова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.N. Khelkovskaya-Sergeeva: development of the study design, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, writing the article;

S.S. Nikitin: development of study design, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Emelin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

I.S. Limaev: analysis of the obtained data, writing the article;

A.F. Murtazina, V.A. Tsargush: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Isaev: review of publications on the topic of the article;

V.S. Kaimonov: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article;

R.V. Deev, M.V. Guseva, Ya.V. Safronova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>
 А.М. Емелин / A.M. Emelin: <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3024-4121>
 А.Н. Хелковская-Сергеева / A.N. Khelkovskaya-Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>
 А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
 В.А. Царгуш / V.A. Tsargush: <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>
 Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>
 А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-1346).

Funding. The funding for this study was provided by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (agreement No. 075-15-2021-1346).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.

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