

## Немалиновые миопатии: клиническое разнообразие и генетическая гетерогенность\*

**Норма Беатриз Ромеро (Norma Beatriz Romero)**

*Отделение нервно-мышечной патологии, Институт миологии, университетская клиника Питье-Сальпетриер, Париж*

*Перевод: Мария Олеговна Ковальчук*

*Контакты: nb.romero@institut-myologie.org*

*Врожденные миопатии составляют гетерогенную группу генетических мышечных патологий, вызванных структурной аномалией скелетной мышцы. Немалиновая миопатия принадлежит к обширной группе врожденных миопатий с белковыми включениями и характеризуется присутствием небольших включений в форме нитей, названных "rod" (англ., «стержень, прутик»). Речь идет о генетически обособленной группе, в которой идентифицированные основные ответственные гены кодируют белки тонких филаментов саркомеров. При этом сегодня гены определены лишь для 50 % известных случаев (ACTA1, NEB, TPM2, TPM3, TNNT1, CFL2 и KBTBD13). Последнее обстоятельство требует продолжения научных поисков в этой мало раскрытой области.*

**Ключевые слова:** врожденные миопатии, немалиновая миопатия, миопатии core-rod, ACTA1, NEB, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KBTBD13

Прошло вот уже около полувека как две независимые группы исследователей [1, 2] описали новую на тот момент форму врожденной миопатии, характеризующуюся наличием в цитоплазме мышечных волокон обособленных включений в форме нитей (*rods*), расположенных в виде частокола или торсады. Эти включения при окрашивании трихромом по Гомори выглядят красными скоплениями червеобразной формы, расположенными на периферии волокон, откуда и название «немалиновая миопатия» (от греч. *nema* — нить), предложенное G.M. Shy и соавт. Первые электронно-микроскопические исследования обнаружили сходство между структурами этих включений и Z-полос миофибрилл. Число описываемых случаев очень быстро росло, и часто обнаруживался семейный характер патологии. По мере нарастания опыта было продемонстрировано широкое клиническое разнообразие заболевания [3, 4].

Параллельно с этим стало очевидным, что наличие подобных морфологических изменений не является специфичным для данной врожденной патологии: сходные включения обнаруживались при таких разнообразных расстройствах, как тенозомии, полимиозиты и гипотиреоидная миопатия. Таким образом, диагноз немалиновой миопатии не мог быть поставлен только на основании исследования биоптата мышцы в отсутствие клинических признаков врожденной миопатии.

Среди семейных форм первый локус был найден N.G. Laing и соавт. на 15-й хромосоме в аутосомно-доминантом варианте. Ответственный ген кодирует  $\alpha$ -тропомиозин [5]. Для рецессивных форм была описана соответствующая локализация на 2-й хромосоме

группой ученых под руководством С. Wallgren-Pettersson, тесно сотрудничающих с большой международной исследовательской командой. Ответственный ген кодирует гигантский саркомерный белок — небулин [6].

С тех пор число генов, вовлеченных при этом типе миопатии, возросло. Сегодня известно 7 генов, при том что значительное число миопатий по-прежнему не имеет молекулярного описания.

Необходимо отдать должное N.G. Lang и С. Wallgren-Pettersson, которые внесли огромный вклад в понимание патогенеза немалиновых миопатий. Существенную роль сыграли также многочисленные группы врачей и исследователей, сотрудничество которых поддерживалось организованными сообществами под эгидой Международного консорциума European Neuromuscular Centre (ENMC).

Был описан также тип немалиновых миопатий негенетической природы, выделенных в большую группу миопатий с нитевидными включениями с поздним дебютом (*late-onset rod myopathy*), которые сегодня относят к аутоиммунным заболеваниям. Примечательно, что они хорошо поддаются лечению.

### Клиническое разнообразие

Главными клиническими признаками немалиновых миопатий являются мышечная слабость, гипотония, задержка в приобретении двигательных навыков и отсутствие или выраженное снижение периостальных рефлексов. Возможна значительная внутрисемейная вариабельность течения и прогноза заболевания.

При врожденных формах пациент часто имеет вытянутое гипомимичное лицо, с бесстрастным (безразлич-

\*Публикуется с разрешения автора.

ным) выражением, с полуоткрытым ртом, аркообразным небом и ретрогнатией (рис. 1а). При доминирующей слабости мимических мышц часто наблюдается значительная вовлеченность сгибателей шеи и проксимальных мышц конечностей. У некоторых пациентов затронуты также дистальные группы мышц. Как правило, наблюдается задержка моторного развития; интеллектуальное развитие не страдает. Возможны дыхательные нарушения, развивающиеся вторично при поражении диафрагмы и межреберных мышц. У самых маленьких пациентов часто отмечаются трудности при жевании и глотании, избыточное слюноотделение и дизартрия. Типичным является сохранность экстраокулярных мышц. Поражение миокарда встречается редко [7, 8]. В зависимости от дебюта и тяжести мышечных и дыхательных расстройств выделяют несколько форм немалиновой миопатии: врожденная неонатальная, тяжелая форма, часто ассоциированная с артрогрипозом; врожденная промежуточная форма; врожденная типичная форма и умеренная форма, развивающаяся в детском возрасте. Форма «амиш» — тяжелая миопатия, наблюдаемая исключительно в одноименной этнической группе.

**Врожденная типичная форма** — самый частый фенотип данной миопатии (до 50 % описанных случаев). Заболевание, сопровождаемое гипотонией, вытянутым лицом, мышечной слабостью и затруднениями при кормлении, проявляется в неонатальном периоде или в первый год жизни. Для пациентов характерны спонтанные антигравитационные движения. Дыхательные расстройства выражены в большей или меньшей сте-

пени. В неосложненных случаях выявляется субклиническая ночная гиповентиляция или частые инфекционные заболевания дыхательных путей. Мышечные проявления остаются стабильными или прогрессируют крайне медленно, имеют проксимальное распределение, но у некоторых пациентов также затронуты дистальные отделы. Иногда заболевание манифестирует с ранней проксимальной и дистальной слабости. Часто развивается сколиоз.

**Врожденная промежуточная форма** — наблюдается примерно в 20 % случаев. С позиций тяжести заболевания и длительного прогноза данная форма находится между врожденной тяжелой и врожденной типичной формами. Характерно раннее формирование околосуставных ретракций. При рождении у детей наблюдаются антигравитационные движения и спонтанное дыхание. Пациентов включают в данную подгруппу, если мышечная слабость препятствует обретению двигательных навыков или требует использования инвалидного кресла и вспомогательного дыхания в начале 2-го десятилетия жизни. Таким образом, отнесение пациента к категории врожденной промежуточной или врожденной типичной зависит от возраста и клинического течения.

**Врожденная неонатальная тяжелая форма**, составляющая приблизительно 1/6 описанных случаев, скорее всего численно недооценена из-за диагностических трудностей в неонатальном периоде. При рождении у новорожденных наблюдают мышечную слабость и выраженную гипотонию, снижение спонтанных движений, затруднения при сосании и глотании, гас-



**Рис. 1.** Пациенты, страдающие немалиновой миопатией с мутациями гена *ACTA1*: а — промежуточная форма с характерным вытянутым и бесстрастным лицом, полуоткрытым ртом и аркообразным небом (молекулярный анализ проф. Nigel Laing, Перт); б — врожденная тяжелая форма с генерализованной мышечной слабостью, механической дыхательной поддержкой с момента рождения и множественным артрогрипозом (молекулярный анализ проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль)

трозофагальный рефлюкс и тяжелую дыхательную недостаточность, требующую постоянного использования дыхательной поддержки. Описаны гидрамнион (аномально большое количество околоплодных вод после 20-й недели беременности), снижение активности плода и даже фетальная акинезия и множественные контрактуры. Врожденный артрогрипоз не редкость при тяжелой форме немалиновой миопатии (рис. 1б). Дыхательная недостаточность или аспирационная пневмония часто приводят к раннему летальному исходу. Специализированное ведение и соответствующий уход могут продлить жизнь некоторым пациентам, несмотря на присутствующие с рождения генерализованную мышечную слабость и дыхательную недостаточность.

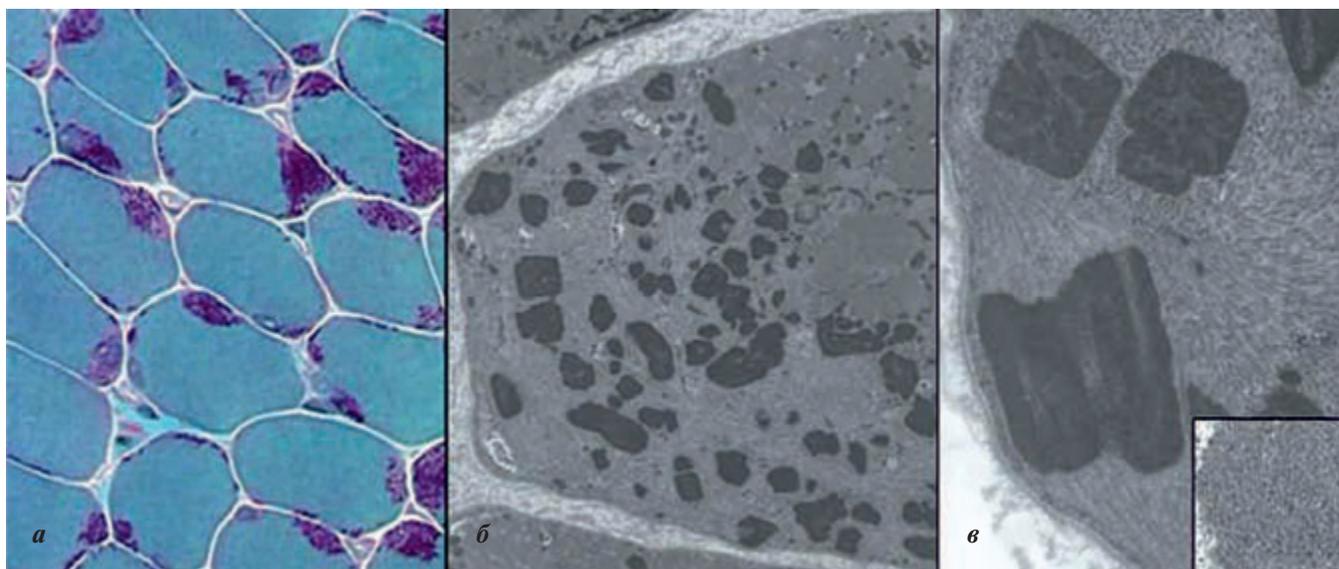
**Форма, манифестирующая в детском возрасте,** составляет около 12 % случаев и представлена относительно ненарушенным двигательным развитием в раннем детстве. В конце 1-го или начале 2-го десятилетия жизни у пациентов развивается и начинает медленно прогрессировать дистальная и проксимальная мышечная слабость. Мимическая мускулатура, сердце и дыхательные мышцы не затронуты.

Различия между формами немалиновой миопатии достаточно четкие, и дифференциация возможна не только ретроспективно. В некоторых случаях немалиновую миопатию распознают у взрослых при сборе семейного анамнеза. При этом пациентов с мало выраженной мышечной слабостью, возникшей даже в раннем детском возрасте, можно ошибочно отнести к группе с «взрослой» формой.

### Биопсия мышцы: обнаружение нитевидных структур

В случае врожденной миопатии мышечный биоптат берут из клинически пораженной мышцы, предпочтительно из дельтовидной или четырехглавой. По возможности следует избегать морфологического исследования мышц, находящихся на финальной стадии изменений и характеризующихся максимальной слабостью. Следует помнить, что биоптат паравертебральных мышц, взятый во время оперативного вмешательства по поводу сколиоза, не пригоден для диагностического морфологического исследования вследствие присутствия многочисленных «вторичных» повреждений, которые могут стать причиной ошибочного толкования.

Отличительным патоморфологическим признаком немалиновой миопатии является наличие в саркоплазме волокон скелетных мышц включений, называемых *rods*, немалиновыми тельцами или нитями. Нитевидные структуры плохо визуализируются при окраске гематоксилин-эозином. Использование модифицированного метода окрашивания трихромом по Гомори выявляет их в виде красных фуксинофильных структур, с четкими краями на фоне сине-зеленых миофибрилл (рис. 2). В цитоплазме мышечного волокна нитевидные включения могут располагаться в случайном порядке, но под сарколеммой и/или вокруг ядра они демонстрируют тенденцию к формированию скоплений или кластеров. Соотношение волокон, содержащих нитевидные структуры, неодинаково в разных мышцах и у разных пациентов. Сегодня не выявлено никакой определенной закономерности между числом данных включений и возрастом дебюта миопатии и/или



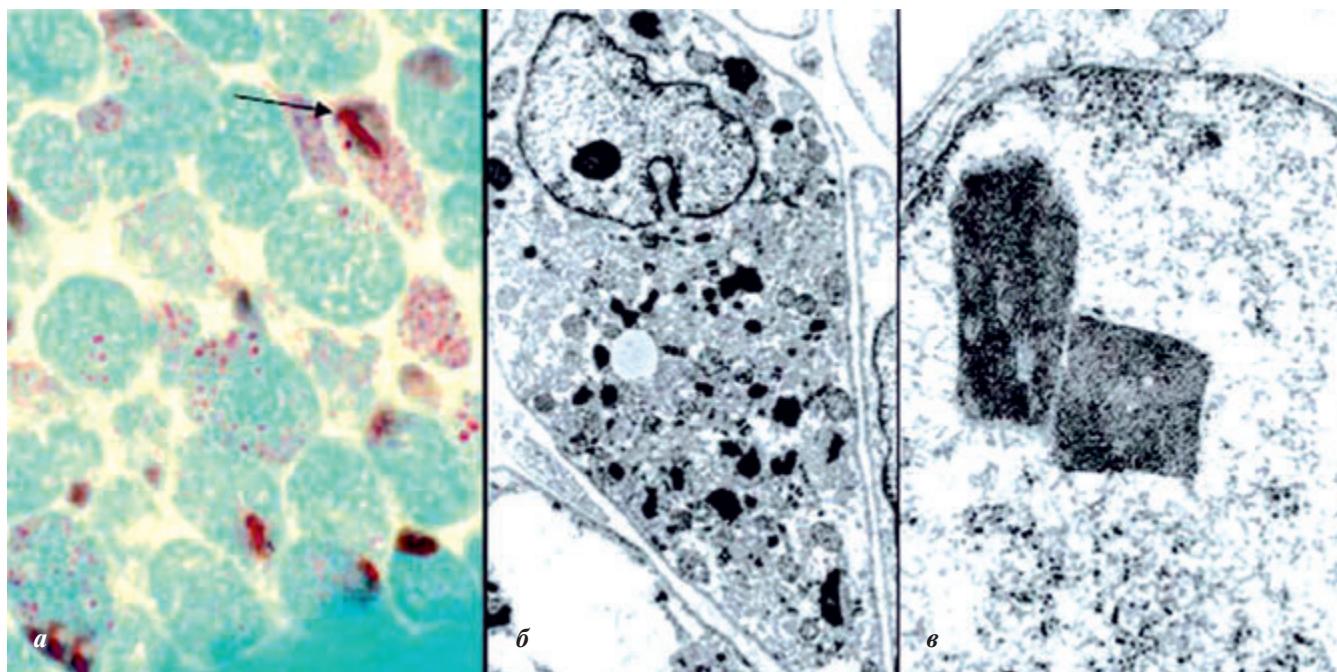
**Рис. 2. Немалиновая миопатия:** а — криостатный срез скелетной мышцы, указывающий на скопления нитеподобных включений, окрашенных в красный цвет, фуксинофильных на фоне сине-зеленой цитоплазмы мышечных волокон (модифицированная методика окрашивания трихромом по Гомори); б — электронная микроскопия: множество нитей в виде оптически плотных продолговатых структур, расположенных в субсарколеммной области; в — при большем увеличении: хорошо очерченные нити, окруженные тонко-филаментным субстратом; при еще большем увеличении (правый нижний квадрат) определяется типичный фрагмент нитеподобных структур

ее тяжестью. При этом у некоторых пациентов, в частности у новорожденных и младенцев, нити не всегда четко определяются при первой биопсии, особенно при гистоферментативном анализе, и это не зависит от тяжести клинических проявлений. В таких случаях постановка диагноза задерживается до проведения повторной биопсии, взятой из другой мышцы, или до момента детального изучения биоптата методом электронной микроскопии.

Нитевидные образования чаще присутствуют в саркоплазме мышечного волокна, однако они также были обнаружены в виде внутриядерных включений, в частности при неонатальных тяжелых формах. Внутриядерные нити чаще всего обнаруживались у детей с немалиновой миопатией, ассоциированной с мутациями гена *ACTA1* (скелетный  $\alpha$ -актин) (рис. 3). Наличие этих внутриядерных включений не специфично для немалиновых миопатий: так, они встреча-

(рис. 4). Кроме того, нити содержат множество других белков Z-полосы, в частности телетонин, филамин, миотилин, миозенин и миопаллидин. Преобладание волокон 1-го типа — общая характерная черта немалиновых миопатий: можно даже наблюдать их однотипность. Нити могут обнаруживаться в волокнах обоих типов. Те, что содержат нитевидные структуры, часто имеют небольшой размер. С возрастом преобладание волокон 1-го типа становится более выраженным. Оно связано с аномально повышенной экспрессией миозина плода (обыкновенно не экспрессируемого после 6-месячного возраста) и коэкспрессией быстрого и медленного миозина в некоторых мышечных волокнах [10].

Гистологических отличительных характеристик для разных форм немалиновых миопатий с известной генетической мутацией не существует. Некоторые морфологические изменения помогают в определе-



**Рис. 3.** Немалиновая миопатия с внутриклеточными нитеобразными включениями, ассоциированная с мутацией гена *ACTA1*: а — криостатный срез скелетной мышцы, обнаруживающий нити, диффузно расположенные в цитоплазме, а также в ядрах; б — электронная микроскопия: множество оптически плотных маленьких нитей, расположенных в мышечном волокне и внутриядерно; в — внутриядерные нити при большом увеличении (молекулярный анализ проф. Nigel Laing, Перт)

ются в случаях миофибриллярных миопатий, связанных с геном *ZASP* [9].

При электронной микроскопии нитевидные включения выглядят как матовые, плотные, тонко очерченные структуры, расположенные в характерной периодичности. Их средний размер — 1–7 мкм в длину и 0,3–3 мкм в ширину [3, 4]. Эти включения появляются в качестве «латеральных полимеров» Z-полос. В основном они состоят из  $\alpha$ -актина, который можно легко извлечь путем иммунофлюоресценции

нии молекулярно-генетического дефекта. Наличие большого числа нитей и аномальное накопление тонких филаментов актина, ассоциированных со значительной саркомерной дезорганизацией в некоторых мышечных волокнах или — что более редко — в зебра-тельцах, наблюдается у детей, имеющих мутацию *ACTA1*. Медленный белок  $\alpha$ -тропомиозин, экспрессируемый исключительно в волокнах 1-го типа, атрофия и нитевидные скопления преимущественно появляются в этих волокнах у лиц с мутацией *TRP3*.

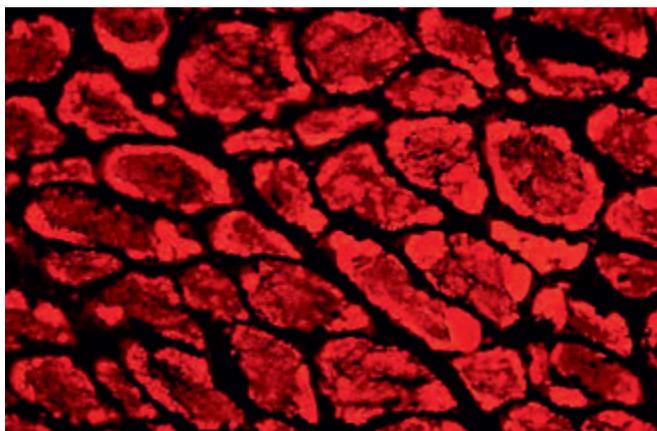


Рис. 4. Немалиновая миопатия: криостатный срез скелетной мышцы обнаруживает скопления нитей, выявленных при помощи антител против  $\alpha$ -актина, в частности в субсарколемных зонах

Следует подчеркнуть трудности постановки диагноза немалиновой миопатии, так как первое гистохимическое исследование четко не выявляет скопления маленьких фуксинофильных включений. В частности, это характерно для мышечных биопсий, проведенных в неонатальный период. Лишь электронная микроскопия позволяет визуализировать морфологические особенности у некоторых новорожденных (рис. 5). Данные ультра-

структурные аномалии отличаются присутствием малых сегментов разделенных саркомеров, из которых тянутся тонкие филаменты и множества мини-нитей, расположенных на достаточно протяженных областях с существенным структурным нарушением (рис. 6). Подобные патоморфологические находки не сопряжены ни с одной мутацией, известной в настоящее время.

#### Генетически детерминированные немалиновые миопатии

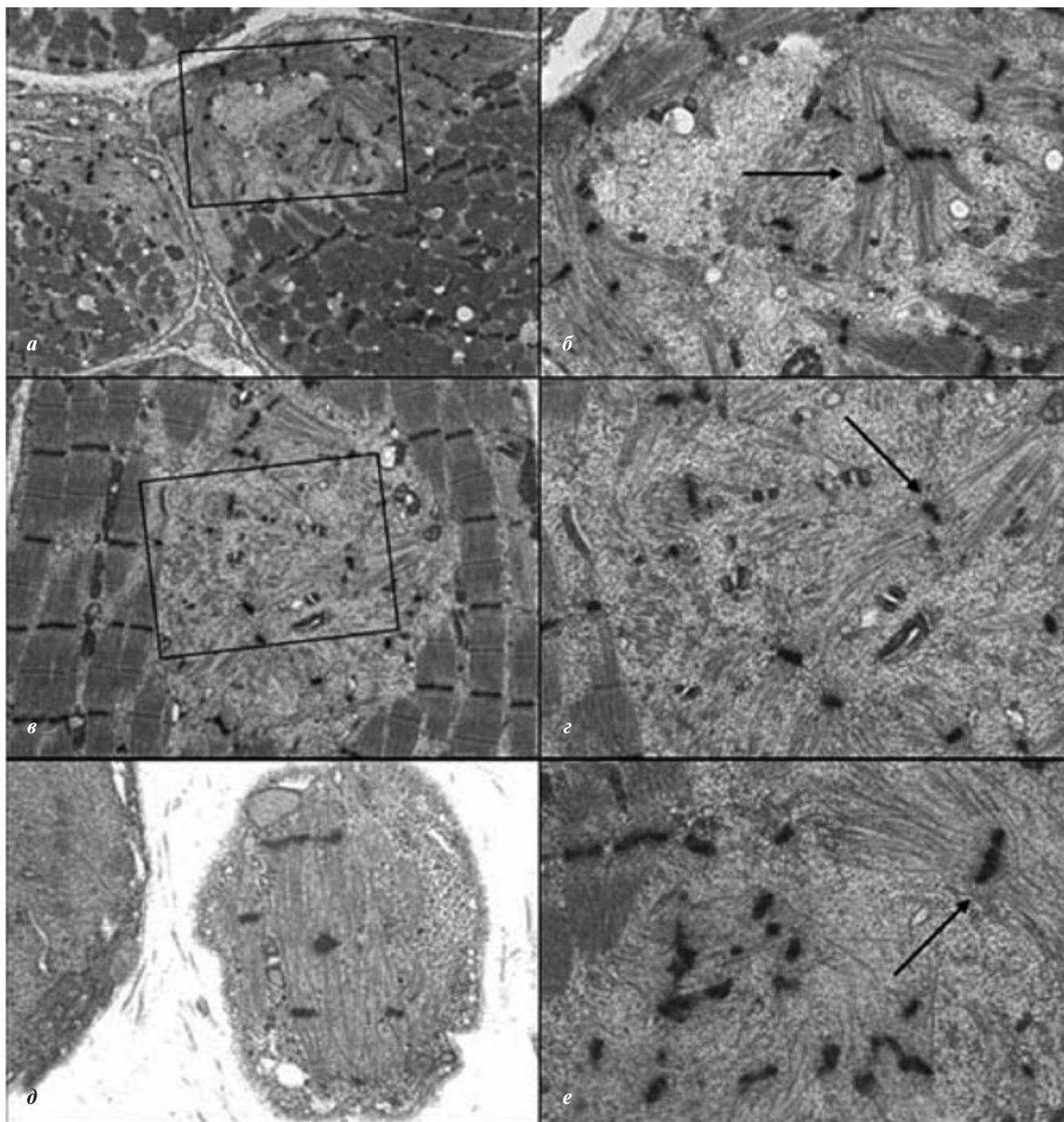
Аномалии 6 генов (*ACTA1*, *NEB*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*), кодирующих белки тонких саркомерных филаментов (скелетный  $\alpha$ -актин, небулин, медленный  $\alpha$ -тропомиозин,  $\beta$ -тропомиозин, медленный тропонин Т и кофилин-2 соответственно) являются причиной большого числа генетически детерминированных немалиновых миопатий. Мутации гена *KBTBD13*, кодирующего белок из семейства ВТВ/Kelch (участвующего в числе прочих в регуляции транскрипции гена) были недавно открыты в аутосомно-доминантной форме относительно доброкачественной немалиновой миопатии (см. таблицу).

В связи с большим числом генов, ответственных за немалиновую миопатию, генетический поиск может быть затруднен. Возможно, большинство случаев обусловлено мутацией гена *NEB*, кодирующего небулин, однако точные данные отсутствуют. Все известные сегодня мутации гена *NEB* (точечные мутации, малые делеции и дупликации) являются аутосомно-рецессив-

#### Характеристика генетически детерминированных немалиновых миопатий

Локус, в порядке времени его открытия	Белок	Ген и число экзонов	Локус и хромосома	Основные клинические формы и тип наследования	Авторы
NEM 1	Медленный $\alpha$ -тропомиозин (цепь $\alpha$ -3)	<i>TPM3</i> 13 экзонов	1q21.2	АД: умеренные промежуточные формы с дебютом в детском возрасте АР: врожденные тяжелые формы	N. Laing, 1995; P. Tan, 1999
NEM 2	Небулин	<i>NEB</i> 183 экзона	2q22	АР: врожденные типичные умеренные формы и врожденные тяжелые формы	K. Pelin, 1999
NEM 3	Скелетный $\alpha$ -актин	<i>ACTA1</i> 7 экзонов	1q42.1	АД: умеренно выраженные и тяжелые формы АР: врожденная тяжелая форма АД: <i>de novo</i> : умеренно выраженные и тяжелые формы АР: избыток тонких филаментов Зародышевая мозаичность: умеренно выраженные и тяжелые формы	K. Novak, 1999
NEM 4	$\beta$ -тропомиозин	<i>TPM2</i> 10 экзонов	9p13	АД: врожденная типичная форма	K. Donner, 2002
NEM 5	Медленный тропонин Т	<i>TNNT1</i> 14 экзонов	19q13.4	АР: врожденная тяжелая форма амиш	J. Johnston, 2000
NEM 6	Предполагаемый ВТВ/Келья белок	<i>KBTBD13</i> 1 экзон	15q22.31	АД: легкая форма	N. Sambuughin, 2010
NEM 7	Кофилин-2	<i>CFL2</i> 5 экзонов	14q12	АР: врожденная типичная форма	P. Agrawal, 2007

**Примечание.** АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.



**Рис. 5.** Ультратонкие срезы мышечной биопсии двух новорожденных с изначально не обнаруженной патологией, аномалия была выявлена исключительно при электронной микроскопии. У 1-го (а, б, в, г) и 2-го (д, е) пациентов, патоморфологические характеристики идентичны: присутствие протяженных областей со значимой структурной перестройкой в виде появления маленьких сегментов разделенных саркомеров, из которых протягиваются тонкие филаменты (создающие впечатление «маленьких бабочек»), и присутствием множества мини-нитей. Молекулярно-генетическое исследование у этих младенцев позволило исключить гены *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1* (молекулярный анализ проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль)

ными [11, 12]. В то же самое время большой размер гена *NEB* (183 экзона) и сложность его полного анализа служат поводом для начала молекулярно-генетических исследований в области других, часто затронутых генов, например *ACTA1* (7 экзонов), кодирующего

скелетный  $\alpha$ -актин. Последний ответствен приблизительно за 20–25 % описанных случаев. Большинство мутаций в *ACTA1* являются гетерозиготными *de novo*, т. е. аутосомно-доминантными. В то же время описаны случаи, связанные с *ACTA1* аутосомно-рецессивного

или мозаичного типа наследования [13–15]. На сегодняшний день известно более 180 различных мутаций *ACTA1* [16].

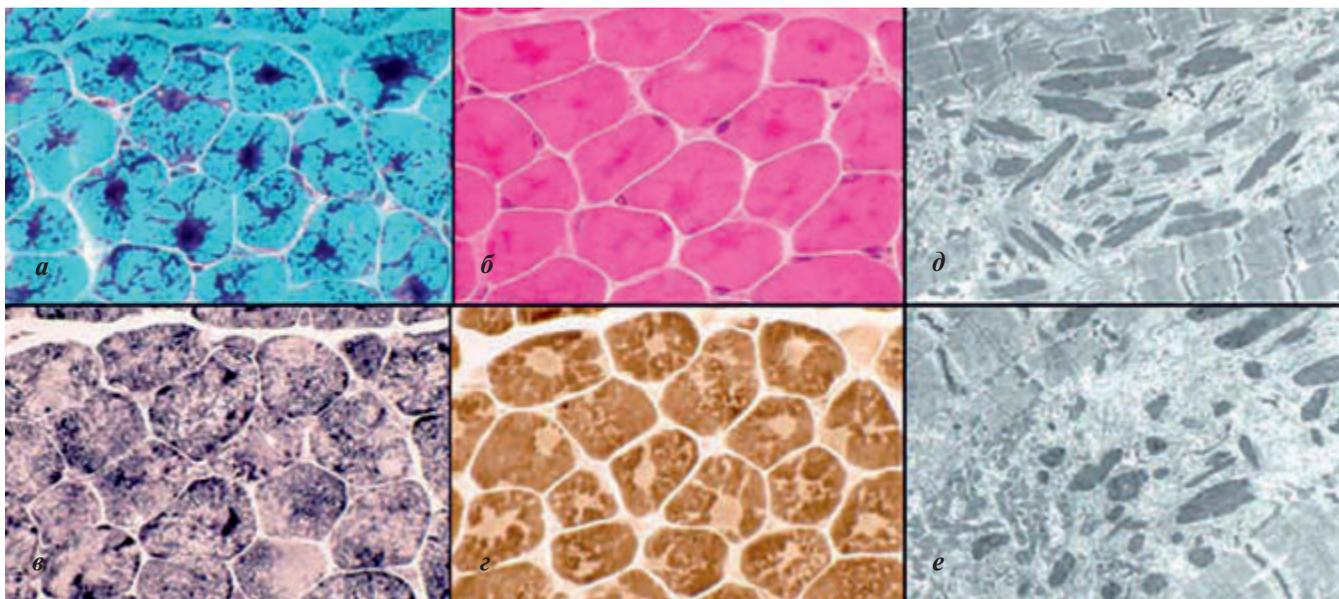
Клиническая картина и патоморфологические данные могут помочь в первоочередном выборе анализируемого гена. В действительности мутации гена *ACTA1* ответственны за более чем 50 % немалиновых миопатий, имеющих врожденный тяжелый фенотип, и в большинстве случаев наблюдают внутриклеточные палочки и/или накопление тонких филаментов (актинопатия) [17, 18]. Исследование гена *TPM3*, кодирующего медленный  $\alpha$ -тропомиозин, должно быть осуществлено в случае, если в мышечном биоптате нити выявляются только в мышечных волокнах 1-го типа или наблюдается диспропорция размера волокон. Мутации *TPM3* ответственны за 2–3 % случаев, особенно при доминантных формах. Мутации гена *TPM2*, кодирующего  $\beta$ -тропомиозин, согласно данным исследований вовлечены в 3–4 % случаев. Их также стоит брать в расчет, в частности в доминантных или спорадических случаях. Наличие такой структурной аномалии мышечных волокон, как «колпачок» (от англ. *cap*), может говорить о необходимости анализа генов *TPM2*, *TPM3* и *ACTA1*. Преобладание относительно гипертрофированных волокон 1-го типа, сочетающееся с атрофией волокон 2-го типа, наблюдается в случае мутации гена *KBTBD13* [19].

Немалиновые миопатии, ассоциированные с мутациями гена *TNNT1*, кодирующего медленный тропонин Т, встречались лишь в популяции амишей. Редкая форма немалиновой миопатии, связанная с мутациями гена *CFL2*, кодирующего кофилин-2, была описана лишь в одной семье [20, 21].

Генетическая природа большого числа случаев немалиновых миопатий по-прежнему остается неизвестной и оценивается в 50 % как по нашим данным, так и по результатам обширных исследований. Таким образом, необходимо идентифицировать новые гены, ответственные за эти миопатии. Крайне специфичная патоморфологическая картина немалиновой миопатии, для которой все известные гены были исключены, представлена на рис. 6.

#### Магнитно-резонансное исследование мышц при немалиновой миопатии

Селективное поражение разных мышечных групп формирует определенный паттерн при магнитно-резонансном исследовании, что помогает при выборе генетического анализа после того, как диагноз немалиновой миопатии поставлен по результатам мышечной биопсии [22]. Немалиновая миопатия в результате мутаций гена *ACTA1* может проявляться диффузным поражением мышц бедер и передней группы мышц голени при относительной сохранности икроножных



**Рис. 6.** Немалиновая миопатия без подтвержденной генетической аномалии: патология генов *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *KBTBD13*, *RYR1* и *SEPN1* была исключена. Серию криостатных срезов скелетной мышцы, указывающие на нитевидные скопления с регулярностью расположенные в центральных зонах волокон и тонко очерченных в саркоплазме, окраска трихромом по Гомори (а) и гематоксилин-эозином (б). При оксидативных методиках наблюдаются множественные нерегулярности в межмиофибрилярном пространстве (в). При воздействии миофибрилярной АТФазы эти же зоны лишены ферментативной активности (г). Ультраструктурный анализ подтверждает наличие скоплений ретикулума и большое количество митохондрий (е). Такая патоморфологическая картина была ранее описана проф. Michel Fardeau как немалиновая миопатия центрального стержня – *Central-rod myopathy* (молекулярный анализ проф. Niguel Laing, Перт; д-ра Carina Wallgren-Peterson, Хельсинки; проф. Joel Lunardi, д-ра Nicole Monnier, Гренобль; д-ра Pascal Richard, Париж; д-ра Lev Goldfarb, Бемесда)

мышц. Форму, связанную с мутациями *NEB*, характеризует иная селективность мышечного поражения, зависящая от тяжести симптоматики. В доброкачественных случаях могут наблюдаться полная сохранность бедренных мышц и исключительно избирательная вовлеченность передней большеберцовой мышцы и камбаловидных мышц. При умеренной тяжести поражения затронуты преимущественно прямые мышцы бедра, наружная широкая мышца бедра и мышцы, берущие начало от седалищной кости и прикрепляющиеся к большеберцовой кости (семимембранозная, семитендинозная и двуглавая мышцы бедра), также отмечается диффузная вовлеченность камбаловидных и передних большеберцовых мышц. Для других генетически идентифицированных случаев немалиновой миопатии специфический паттерн мышечного поражения не описан.

### Терапевтические подходы

На сегодняшний день терапия для пациентов с немалиновой миопатией не разработана. В то же время правильная курация больных с данным видом патологии мышц показала свою эффективность [23]. К вспомогательной механической вентиляции и питанию через назогастральный зонд систематически прибегают с момента рождения у новорожденных с врожденными тяжелыми формами заболевания, что позволяет в некоторых случаях преодолеть крайне тяжелый начальный период. У более взрослых детей необходимо обеспечить контроль за дыхательными функциями, сбалансированным питанием и практиковать адаптированные обучающие уроки. Сколиоз, часто развивающийся у данной категории пациентов, требует хирургического вмешательства. Адаптированные ортопедические манипуляции благоприятно сказываются на качестве жизни больных.

Продолжаются многочисленные попытки, обнадеживающие в плане возможных терапевтических подходов. Так, экспериментальные данные, основанные на первых наблюдениях пациентов-носителей рецессивных мутаций гена *ACTA1* (в частности, нулевые мутации), выявили отсутствие в скелетных мышцах  $\alpha$ -актина, но в то же время — наличие у них сверхэкспрессии сердечного актина [16, 24, 25]. Эти предварительные исследования позволили предположить: пациентам с нулевой мутацией *ACTA1* в качестве лечения может быть предложена альтернативная изоформа актина, например сердечный актин. Напомним, что сердечный актин является изоформой актина скелетных мышц плода и в норме присутствует до рождения, позднее не экспрессируясь. Некоторые исследователи, в частности Niguel Laing и Kristen Nowak, ведут работы на *knock-out*-мышцах с гомозиготными мутациями гена *ACTA1* [26]. Текущие результаты вселяют надежду и оптимизм.

### Немалиновые миопатии: пограничные формы

Немалиновые миопатии охватывают не только формы, связанные с генами, кодирующими филаментные белки саркомеров: необходимо также учитывать немалиновую миопатию центрального стержня (*Core-rod myopathy*) в рамках генетических поражений и немалиновую миопатию с поздним дебютом (*late-onset rod myopathy*) в рамках негенных поражений.

**Немалиновая миопатия центрального стержня** (*Core-rod myopathy*) — относительно редкая врожденная миопатия, характеризующаяся присутствием отчетливых стержней (*cores*) и нитей (*rods*) определенной локализации в одном или в разных мышечных волокнах. Процент волокон, содержащих данные структуры, у пациентов сильно варьирует, в том числе и у членов одной семьи. Такая ассоциация *core-rod* была обнаружена в достаточно ограниченном кругу семей с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, а также в изолированных случаях. Симптоматика крайне вариабельна. Обнаружено большое разнообразие в возрасте, когда проявляются первые признаки заболевания. Клиническая картина может быть предельно тяжелой и проявляться акинезией плода, но может быть и умеренной в виде генерализованной мышечной слабости или слабости, преобладающей в проксимальных или дистальных отделах нижних конечностей.

Большинство случаев миопатии *core-rod* вызвано аутосомно-доминантными или аутосомно-рецессивными мутациями в гене *RYR1*, кодирующего рецептор риадина скелетной мышцы [27–29]. Мутации в гене *NEB* были обнаружены у 1 пациента с аутосомно-рецессивным наследованием [30]. Кроме того, нити и дезорганизованные участки, похожие на *core*, были обнаружены у 1 пациента с гетерозиготной мутацией в гене *ACTA1* [22], у пациентов с аутосомно-рецессивными мутациями в гене *CFL2* [21] и у пациентов с доминантными мутациями в гене *KBTD13* [19]. Эти последние данные подтверждают факт генетической гетерогенности группы *core-rod*-миопатий.

**Немалиновые миопатии с поздним дебютом.** Как и при других врожденных структурных миопатиях, случаи с поздним дебютом также были выявлены после описания основных форм, в частности в ходе исследования семейных случаев [31]. При этом возрастающее число описаний поражает присутствием специфичной симптоматики. Так, в начале 1990-х годов мы наблюдали пациентку 30 лет с очень необычным двигательным дефицитом с «падающей» (свисающей) головой вследствие выраженной слабости шейных мышц и крайне быстрым прогрессированием проксимальной мышечной слабости, которая привела ее к инвалидному креслу в течение нескольких месяцев. Примечательным было наличие в крови аномального иммуноглобулина (цепь лямбда), что заставляло предполагать



138-й «круглый стол» ENMC по немалиновым миопатиям (20–22 мая 2005 г., Наарден, Нидерланды), организованный Nigel Laing (Перт) и Carina Wallgren-Pettersson (Хельсинки) с участием Alan Beggs (Бостон), Olli Carpen (Хельсинки), Kati Donner (Хельсинки), Hans Goebel (Майнц), Claudio Graziano (Болонья), Edna Hardeman (Сидней), Biljana Ilkovski (Сидней), Anthony Kee (Сидней), Martin Lammens (Неймеген), Vilma-Lotta Lehtokari (Хельсинки), Pradeep Luther (Лондон), Steve Marston (Лондон), Kathy North (Сидней), Kristen Nowak (Перт), Katarina Pelin (Хельсинки), Norma Beatriz Romero (Париж), Caroline Sewry (Освестри и Лондон), Lars-Eric Thornell (Умеа), Andoni Urtizberea (Париж)

не генетический, а воспалительный генез нервно-мышечного поражения.

Последний случай был схож с наблюдением наличия нитевидных скоплений в мышечных волокнах лиц-носителей ВИЧ [32]. В серии наблюдений 71 пациента со спорадической немалиновой миопатией с поздним дебютом [33] 11 больных страдали ВИЧ и 12 — моноклональной гаммапатией. Стоит отметить, что в первом описании, представленном A.G. Engel [34], 2 из 3 пациентов имели одинаковую гаммапатию. Все эти случаи объединяет плохой прогноз. Большинство пациентов погибает через год после постановки диагноза.

Первые попытки лечения кортизоном и иммуносупрессорами 5 пациентов не дали достоверных положительных результатов. Два недавних наблюдения позволяют рассчитывать на лучшее благодаря сочетанному лечению иммуносупрессорами и трансплантацией аутологичных стволовых клеток [35, 36]. В обоих случаях значительное функциональное восстановление было достигнуто в течение нескольких месяцев. Наблюдаемая нами пациентка 63 лет, которая изначально не могла обходиться без инвалидного кресла, через 18 мес лечения достигла уровня самостоятельной двигательной активности с исчезновением моноклональной гаммапатии. Такое же благоприятное течение

наблюдалось нашими нидерландскими коллегами через 15 мес лечения у пациента 38 лет: исчезновение (как и в нашем случае) моноклональной гаммапатии и нитевидных скоплений в мышечном биоптате.

Данные наблюдения подтверждают приобретенный, а не генетический характер подобных немалиновых миопатий с поздним дебютом, а также их подверженность лечению.

### Заключение

Немалиновая миопатия является одной из самых частых врожденных миопатий и характеризуется присутствием в мышечных волокнах включений в виде нитей или палочек. Клиническая картина и тяжесть заболевания существенно варьируют в каждом случае, что проявляется формами как с дебютом в детском возрасте, так и с очень тяжелой симптоматикой в антенатальном периоде. Симптоматика и патоморфологические характеристики помогают в выборе анализа гена на предмет мутации. В настоящее время известно 7 мутаций, ответственных за немалиновую миопатию: *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2* и *KBTD13*. Патогенетического лечения для данного вида миопатий не разработано, однако последние исследования в этой области показывают обнадеживающие результаты.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Shy G.M., Engel W.K., Somers J.E. et al. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 1963;86:793–810.
2. Conen P.E., Murphy E.G., Donohue W.L. Light and electron microscopic studies of "myogranules" in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can Med Assoc J* 1963;89:983–6.
3. Fardeau M., Tome F. Congenital myopathies, in *Myology*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1994, p. 1487–532.
4. North K.N. In: *Myology*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York, 2004.
5. Laing N.G., Wilton S.D., Akkari P.A. et al. A mutation in the alpha tropomyosin gene TPM3 associated with autosomal dominant nemaline myopathy NEM1. *Nat Genet* 1995;10(2):249.
6. Pelin K., Hilpelä P., Donner K. et al. Mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(5):2305–10.
7. Ryan M.M., Schnell C., Strickland C.D. et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;50(3):312–20.
8. Bertini E., Burghes A., Bushby K. et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11–13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005;15(11):802–16.
9. Olivé M., Goldfarb L.G., Lee H.S. et al. Nemaline myopathy type 6: clinical and myopathological features. *Muscle Nerve* 2010;42(6):901–7.
10. Ilkovski B., Cooper S.T., Nowak K. et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the muscle alpha-skeletal-actin gene. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1333–43.
11. Pelin K., Donner K., Holmberg M. et al. Nebulin mutations in autosomal recessive nemaline myopathy: an update. *Neuromuscul Disord* 2002;12(7–8):680–6.
12. Lehtokari V.L., Pelin K., Sandbacka M. et al. Identification of 45 novel mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Hum Mutat* 2006;27(9):946–56.
13. Nowak K.J., Wattanasirichaigoon D., Goebel H.H. et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;23(2):208–12.
14. Sparrow J.C., Nowak K.J., Durling H.J. et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):519–31.
15. North K.N., Laing N.G. In: *The Sarcomere and skeletal muscle disease*. Vol. 642. Springer Science + Business Media. New York, 2008; p.15–27.
16. Laing N.G., Dye D.E., Wallgren-Pettersson C. et al. Mutations and polymorphisms of the skeletal muscle alpha-actin gene (*ACTA1*). *Hum Mutat* 2009;30(9):1267–77.
17. Goebel H.H., Anderson J.R., Hübner C. et al. Congenital myopathy with excess of thin myofilaments. *Neuromuscul Disord* 1997;7(3):160–8.
18. Schröder J.M., Durling H., Laing N. Actin myopathy with nemaline bodies, intranuclear rods, and a heterozygous mutation in ACTA1 (Asp154Asn). *Acta Neuropathol* 2004;108(3):250–6.
19. Sambuughin N., Yau K.S., Olivé M. et al. Dominant mutations in KBTBD13, a member of the BTB/Kelch family, cause nemaline myopathy with cores. *Am J Hum Genet* 2010;87(6):842–7.
20. Johnston J.J., Kelley R.I., Crawford T.O. et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):814–21.
21. Agrawal P.B., Greenleaf R.S., Tomczak K.K. et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):162–7.
22. Jungbluth H., Sewry C.A., Brown S.C. et al. Mild phenotype of nemaline myopathy with sleep hypoventilation due to a mutation in the skeletal muscle alpha-actin (ACTA1) gene. *Neuromuscul Disord* 2001;11(1):35–40.
23. Wallgren-Pettersson C., Pelin K., Nowak K.J. et al. Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle alpha-actin. *Neuromuscul Disord* 2004;14(8–9):461–70.
24. Muntoni F., Valero de Bernabe B., Bittner R. et al. 114th ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (CMD) 17–19 January 2003, Naarden, The Netherlands: (8th Workshop of the International Consortium on CMD; 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project GENRE). *Neuromuscul Disord* 2003;13(7–8):579–88.
25. Nowak K.J., Sewry C.A., Navarro C. et al. Nemaline myopathy caused by absence of alpha-skeletal muscle actin. *Ann Neurol* 2007;61(2):175–84.
26. Ravenscroft G., Jackaman C., Bringans S. et al. Mouse models of dominant ACTA1 disease recapitulate human disease and provide insight into therapies. *Brain* 2011;134(Pt 4):1101–15.
27. Monnier N., Romero N.B., Lemale J. et al. An autosomal dominant congenital myopathy with cores and rods is associated with a neomutation in the *RYR1* gene encoding the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2599–608.
28. Scacheri P.C., Hoffman E.P., Fratkin J.D. et al. A novel ryanodine receptor gene mutation causing both cores and rods in congenital myopathy. *Neurology* 2000;55(11):1689–96.
29. Hernandez-Lain A., Husson I., Monnier N. et al. De novo *RYR1* heterozygous mutation (I4898T) causing lethal core-rod myopathy in twins. *Eur J Med Genet* 2011;54(1):29–33.
30. Romero N.B., Lehtokari V.L., Quijano-Roy S. et al. Core-rod myopathy caused by mutations in the nebulin gene. *Neurology* 2009;73(14):1159–61.
31. Engel W.K., Oberc M.A. Abundant nuclear rods in adult-onset rod disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975;34(2):119–32.
32. Dalakas M.C., Pезeshkpour G.H., Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;317(25):1602–3.
33. Chahin N., Selcen D., Engel A.G. Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 2005;65(8):1158–6.
34. Engel A.G. Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin Proc* 1966;41(11):713–41.
35. Benveniste O., Laforet P., Dubourg O. et al. Stem cell transplantation in a patient with late-onset nemaline myopathy and gammopathy. *Neurology* 2008;71(7):531–2.
36. Voermans N.C., Minnema M., Lammens M. et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy effectively treated by melphalan and stem cell transplant. *Neurology* 2008;71(7):532–4.