

## ОРФАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ОСОБЕННОСТИ ТРУДНОДИАГНОСТИРУЕМОЙ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МИОДИСТРОФИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Коценко Ю.И.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» (283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16)

Автор, ответственный за переписку:  
**Коценко Юлия Игоревна,**  
e-mail: yuliya\_neur@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

*В настоящее время орфанные заболевания диагностируются редко ввиду низкой осведомленности пациентов, неоднородности симптомов, незначительной публикационной активности специалистов, которые могут сталкиваться с орфанной патологией, и ограничения доступности молекулярно-генетических технологий для верификации генома/экзома человека. Диагностика наследственных болезней в первую очередь основывается на раннем выявлении мутаций, приводящих к формированию патологического фенотипа. Клинический случай представлен в виде развернутого междисциплинарного обследования пациентки в рамках генетического, неврологического, радиологического и нейрофизиологического профилей. При этом в работе показано клиническое и лабораторно-инструментальное разнообразие признаков наследственного патологического процесса с нейрогенным и миогенным проявлениями. Особенностью клинического случая орфанного заболевания является редкость его встречаемости, как следствие невозможность его диагностировать рутинными методами.*

*Пациентке поставлен диагноз Миофибриллярной миопатии типа 1 с учетом выявленных критериев: дебют 20-40 лет, отягощенный генеалогический анамнез по линии отца, прогрессирующая мышечная слабость, дистальная группа мышц ног, гипотрофия, парезы, начальный кардиосклероз, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды ишемии (по Холтеру), перестройка потенциалов двигательных единиц по миогенному типу в виде значимого снижения (до 50 % от нормы) их средней длительности в мышцах голени, миотонические разряды по данным электромиографии, признаки миофибриллярной мышечной дистрофии ног с проявлением дефекта белков десмина и αB-кристаллина. В ходе работы у пациентки обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена DES, который кодирует белок десмин и является структурным белком цитоскелета, образуя промежуточные филаменты мышечных клеток.*

*В связи с тем, что в большинстве случаев недостаточно сведений о миофибриллярной миопатии и диагностика заболевания несвоевременна без применения специфических методов, в т.ч. медико-генетических, диагноз устанавливается с задержкой в несколько лет. Эффективное применение медико-генетических технологий и корректная трактовка результатов зависят от слаженной командной работы профессионалов.*

**Ключевые слова:** миофибриллярная миодистрофия; секвенирование ДНК; нейрогенетика; десмин; ген DES; αB-кристаллин

Статья поступила: 03.03.2025  
Статья принята: 05.08.2025  
Статья опубликована: 24.09.2025

**Для цитирования:** Коценко Ю.И. Орфанное заболевание: особенности труднодиагностируемой и генетически верифицированной миодистрофии по результатам секвенирования ДНК (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 68-78. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.7

## ORPHAN DISEASE: FEATURES OF DIFFICULT TO DIAGNOSE AND GENETICALLY VERIFIED MUSCULAR DYSTROPHY BASED ON DNA SEQUENCING RESULTS (CLINICAL CASE)

**Kotsenko Yu.I.**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky (Ilich Ave., 16, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic)

Corresponding author:

**Yuliya I. Kotsenko,**

e-mail: yuliya\_neur@mail.ru

### RESUME

*Currently, orphan diseases are rarely diagnosed due to low patient awareness, heterogeneity of symptoms, low publication activity of specialists who may encounter orphan pathology, and limited availability of molecular genetic technologies for verifying the human genome/exome. The clinical case is presented in the form of a detailed interdisciplinary examination of the patient within the framework of the genetic, neurological, radiological and neurophysiological profiles. At the same time, the work shows the clinical and laboratory-instrumental diversity of signs of a hereditary pathological process with neurogenic and myogenic manifestations. The peculiarity of the clinical case of the orphan disease is the rarity of its occurrence, as a consequence of the impossibility of diagnosing it by routine methods.*

*The patient was diagnosed with myofibrillar myopathy (type 1) taking into account the identified criteria: onset at the age of 20-40, burdened genealogical history on the father's side, progressive muscle weakness, distal muscle group of the legs, hypotrophy, paresis, initial cardiosclerosis, incomplete right bundle branch block, supraventricular extrasystoles, ischemic episodes (according to Holter), significant restructuring of motor unit potentials according to the myogenic type, a decrease in the average duration to 50 % of the norm in the calf muscles, myotonic discharges according to electroneuromyography, signs of myofibrillar muscular dystrophy of the legs with manifestation of a defect in the proteins desmin and  $\alpha$ B-crystallin. During the work, a patient was found to have a pathogenic variant of the nucleotide sequence of the DES gene, encoding the desmin protein, is a structural protein of the cytoskeleton, and forming intermediate filaments of muscle cells.*

*Due to the fact that in most cases there is insufficient information about myofibrillar myopathy and the diagnosis of the disease is untimely without the use of specific methods, including medical genetic ones, the diagnosis is established several years later. The effective use of medical genetic technologies and the correct interpretation of the results depend on the coordinated work of a team of professionals.*

**Keywords:** myofibrillar muscular dystrophy, DNA sequencing, neurogenetics, desmin, DES gene,  $\alpha$ B-crystallin

Received: 03.03.2025

Accepted: 05.08.2025

Published: 24.09.2025

**For citation:** Kotsenko Yu.I. Orphan disease: features of difficult to diagnose and genetically verified muscular dystrophy based on DNA sequencing results (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 68-78. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.7

## АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день к ведущим факторам развития заболеваний нервной системы относятся и генетические. Известно, что медицинская генетика детерминирует клинический дебют менделевской и мультифакторной патологии с вовлечением нервной системы. Генетика способствует верификации молекулярных предпосылок патологического процесса и основательно содействует в систематизации наследственных синдромов и заболеваний [1]. В мире наследственные неврологические заболевания занимают ведущие позиции по ранней инвалидизации и смертности. В настоящее время за 2021 год зарегистрировано более 10 тыс. моногенных наследственных заболеваний, при этом к неврологической патологии относят около 17 % случаев [2].

В геномной классификации наследственных заболеваний нервной системы имеет место значительная генетическая гетерогенность, которая помогает в модернизации и разработке информативных методов ДНК-диагностики, включая базовые мультиплексные технологии [3]. Следует отметить, что большинство наследственных неврологических заболеваний считаются орфанными и распространены в менее чем 10 случаях на 100 тыс. населения [4]. По данным неправительственной Европейской организации по редким заболеваниям (EURORDIS – European Organization for Rare Diseases) орфанные наследственные заболевания манифестируют в раннем возрасте в 75 % случаях, приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам – в 65 % случаев, часто имеют неблагоприятный прогноз особенно среди лиц трудоспособного возраста и являются причиной смерти – в 35 % случаев. Из-за низкой распространённости в России у пациентов с редкими генетическими заболеваниями возникают дополнительные трудности в виде отсутствия «орфанной» настороженности у медицинских работников, зависимость медикаментозной коррекции от возможностей генетической диагностики в регионе, а также ограниченный выбор и исключительная дороговизна препаратов и других медицинских мероприятий [4]. К 2021 году в России зарегистрировано 36 434 пациента с редкими заболеваниями [3, 4].

В 1925 году С.Н. Давиденков одним из первых отметил важность генетической гетерогенности наследственных заболеваний и указал, что один и тот же фенотип может быть реализован различными генными комбинациями [5].

Рядом авторов изучены генетический статус других мутации гена *DES* у пациентов в Нидерландах с кардиальной патологией. Обобщены сердечные фенотипические данные носителей голландских мутаций *DES* (*p.S13F* и *p.N342D*) с их географическим распределением. Сердечный фенотип *p.S13F*, по-видимому, полностью пенетрантный и характеризуется кардиомиопатией и нарушениями сердечной проводимости и/или аритмиями, включая поражение правого желудочка и атриовентрикулярную блокаду в молодом возрасте.

В работе отмечено, что у пациента 9 лет выявлены нарушения сердечной проводимости. Хотя с практической точки зрения пенетрантность зависит от возраста и у носителей гена могут развиваться первые кардиальные нарушения в более позднем возрасте. Сердечный фенотип *p.N342D* соответствует фенотипу *p.S13F*, при этом нейромышечный фенотип более выражен у носителей с *p.N342D*, чем с наличием *p.S13F*. В исследовании отсутствовала полная информация о степени тяжести сердечной недостаточности или точных причинах летальных исходов у некоторых носителей *p.N342D*. Отмечено, что тип нарушений ритма и проводимости со смертельным исходом в молодом возрасте был тяжелым, однако в некоторых случаях причиной смерти, по-видимому, были респираторные проблемы. Пять носителей *p.N342D* (5/18, в возрасте от 21 до 30 лет) не показали кардиологических отклонений на момент оценки, но у них мог развиваться сердечный фенотип в более позднем возрасте. Таким образом, нельзя исключить полную (зависящую от возраста) пенетрацию сердечного фенотипа *p.N342D* [6].

В более ранних исследованиях представлены данные о 8 семейных случаях, где применены иммуногистохимические методы при биопсии и электронной микроскопии, которые в то время являлись основополагающими, однако, имели погрешность в особенностях проявления мышечной дистрофии. У 12 пациентов с клинико-гистологической десмин-миопатией (миофибрилярной) и признаками кардиомиопатии отсутствовали генетические мутации *DES*. В работе рядом авторов продемонстрированы летальные случаи как следствие кардиомиопатии [7].

Dalakas M.C. и соавт. описаны 2 семьи с мутацией *N342D* и *I451M*. При этом наблюдалась диссоциация выявленных вариантов с наличием кардиомиопатии без признаков скелетной миопатии. У носителей мутации *I451M* вообще отсутствовали признаки заболевания. Исследователи отмечают, что скелетная миопатия встречается реже при нарушении белка *DES*, нежели кардиомиопатия [8].

Также в исследовании представлена двухцветная фотоактивационная, локализационная микроскопия мутации десмина, где продемонстрированы последовательные данные с высоким разрешением структурного влияния 5 гетерозиготных мутаций десмина на образование нити *in vitro* и в живых клетках. Детально описана методика выделения клеток с иммуноокрашиванием и иммуноблотингом, последующей фотоактивационной, локализационной и атомно-силовой микроскопии. Исследователи создали конструкции десмина дикого типа: *p.S13F*, *p.E114del*, *p.N116S*, *p.N342D* и *p.R454W*, слитые на конце с *eYFP*, где были проанализированы образования нитей и агрегатов в гомозиготных-трансинфицированных клетках *SW-13*, *H9c2*, *HL-1*, *C2C12* и *hiPS-CM*. В предложенном исследовании, мутации *DES* обнаружены у пациентов в виде гетерозиготного генотипа и эта клеточная система не сопоставима с *in vivo*. Гетерозиготный генотип десмина приведет к удивительно различным формам десминовой нити

и агрегатному образованию по сравнению с моделью гомозиготной клеточной культуры, потому что на формирование нити может влиять коэкспрессия мутантного десмина в соответствии с типами. Гомозиготная трансфекция *p.S13F* в большинстве клеток выявляет только нити. Мутант *p.E114del* выявил тяжелый дефект образования нитей *in vitro*. Гомозиготная экспрессия *p.N342D* десмин привела к фенотипу, сопоставимому с ранее описанным [7]. Мутант *p.N116S* приводит к образованию агрегатов при гомозиготной экспрессии в клетках. Хотя в сердечной ткани пациента были обнаружены нити и агрегаты десмина. Гомозиготно трансфицируемый *p.R454W* десмин сформировал нитевые сети независимо от исследуемого типа клетки [9].

В последнее время происходит активное внедрение в медицинскую практику молекулярно-генетических технологий, что позволяет определять частые мутации наследственных заболеваний и уточнить или скорректировать диагноз отдельным обследуемым. Данная информация подтверждает эпидемиологическое изучение наследственных заболеваний на новом витке молекулярного этапа детализации. Диагностика наследственных болезней в первую очередь основывается на раннем выявлении мутаций, приводящих к формированию патологического фенотипа, хотя финансовые и временные затраты в сочетании с диагностической эффективностью современного комплекса молекулярно-генетических технологий могут варьировать и способствовать дальнейшей оптимизации алгоритмов обследования в практическом здравоохранении [10].

Эпидемиологические данные, тяжелые последствия нераспознанных заболеваний, неутешительный прогноз при позднем начале лечения ставят проблему орфанных заболеваний в категорию приоритетных.

## ЦЕЛЬ

Уточнить характеристику клинко-неврологической симптоматики при патологии нервно-мышечной системы с интерпретацией полученных результатов генетических и инструментальных обследований.

От пациентки получено информированное согласие на предоставление ее медицинских данных, изображений объективного клинического состояния и результатов обследований для демонстрации проявлений выявленной патологии с современными диагностическими возможностями в научной публикации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентку П. 1974 г.р. беспокоит нарушение походки, слабость и скованность в мышцах ног, из-за чего вынуждена передвигаться на носках, появление неустойчивости и шаткости при статических нагрузках.

Около 10 лет назад (в 2014 году) пациентка стала отмечать скованность и напряжение в правой стопе после продолжительных физических нагрузок и подъеме

по наклонной поверхности и лестнице, при перемещении опоры осуществляется преимущественно на пальцы, через 2 года выросла моторная дисфункция при статическом напряжении, зафиксировано «выпячивание» живота и слабость в правом бедре, спустя 5 лет от начала заболевания, проявления уже затрагивали левую ногу, окружающие отметили изменение походки, появился прогиб в пояснице, за 8 лет добавилось вовлечение проксимальных отделов левой ноги, появилась неустойчивость и шаткость, из-за чего вынуждена уволиться с работы ввиду невозможности выполнять трудовые функции в привычном объеме. Обратилась в клинику в феврале 2023 года.

В ходе проведения генеалогического метода генетической диагностики установлено клиническое отягощение анамнеза у близких родственников пробанда, при этом диагноз генетически не дифференцирован: у отца в 30 лет нарушилась ходьба с прогрессирующим течением и развитием инвалидизирующего состояния, в последующем стал передвигаться в инвалидном кресле (умер в 50 лет), родная сестра отца имела двигательные нарушения с передвижением в инвалидном кресле и последующим летальным исходом в 57 лет. У пробанда есть дочь 29 лет (беременность 3, роды 1) без выявленной клинко-неврологической симптоматики, ей молекулярно-генетическая диагностика не выполнялась. Пациентка отрицает наличие вредных привычек и негативных факторов в профессиональной деятельности.

В неврологическом статусе: сознание ясное (шкала ком Глазго 15 баллов), ориентирована в месте, времени и собственной личности верно, астенизирована. Память, внимание и интеллект соответствует возрасту и образованию. Менингеальных знаков нет.

Запахи различает, острота зрения (VOU) и цветовосприятие не нарушены, гемианопсии и скотом нет. Глазные щели  $S \geq D$ , анизокории и страбизма нет, фото-реакции (прямая, содружественная) живые, на диплопию не указывает, движение глазных яблок в полном объеме, тригеминальных нарушений не выявлено, нистагма нет, незначительная асимметрия носогубных складок, язык расположен по средней линии без атрофических изменений и фибрилляций, вкусовая чувствительность без особенностей. Отсутствует дизартрия, дисфония и дисфагия, при этом uvula при фонации подвижна, симметрична, глоточные и небные рефлексы сохранены, живые. Симптомы орального автоматизма отрицательные (псевдобульбарных нарушений не выявлено).

Ходит на носках из-за чего вынуждена носить обувь на устойчивом каблуке или танкетке и опираться на трость. При постановке ноги на пятку возникает затруднение перенести другую ногу и сделать шаг. В конце данных манипуляций, пациентка отмечает патологическую усталость. Разгибание в стопах не происходит, только незначительные движения в пальцах (рис. 1). При осмотре обращает на себя внимание гипотрофия ног по типу «перевернутых бутылок», на пятку не опирается, феномен «топания» (рис. 2).



**РИС. 1.**

А – стопы в покое, Б – стопы после инструкции «поставить на пятки»

**FIG. 1.**

A – feet at rest, Б – feet after the “put on your heels” instruction



**РИС. 2.**

Серия фотоснимков ног пациентки с визуализацией гипотрофии и отсутствием полной опоры на стопы

**FIG. 2.**

A series of photographs of the patient's legs showing hypotrophy and lose her footing

При оценке моторной функции у пациентки определено диффузное снижение мышечной силы в руках и в проксимальных отделах ног до 4 баллов, в дистальных отделах – до 1-2 баллов с формированием разгибательных контрактур в голеностопных суставах, при этом пациентка передвигается с опорой, имеет место гипертонус по спастическому типу в ногах, отмечена дистальная гипотрофия, преимущественно в мышцах голени (до 2 см справа); перистальные (карпо-радиальный, лопаточный Бехтерева) и сухожильные рефлексы (с бицепса и трицепса) с рук оживлены, больше справа с расширением рефлексогенных зон и наличием патологических кистевых знаков (Россолимо и Якобсона-Ласка), коленные

рефлексы – живые D>S, ахилловы – abs (отсутствуют), патологических стопных знаков нет.

Убедительных сенситивных расстройств (поверхностный и глубокий вид) не обнаружено. Отсутствует возможность отследить в позе Ромберга удовлетворительную статическую функцию обследуемой в связи с невозможностью пациентки опираться на всю стопу. При этом пальценосовая проба выполняется удовлетворительно, а пяточно-коленная проба – неуверенно, вероятно, из-за моторных нарушений в ногах (слабости в них).

Общеклинические лабораторные показатели крови и мочи в пределах нормальных физиологических значений. В биохимическом анализе крови высокие показатели креатинфосфокиназы (КФК) 307 ед/л

(показатель в норме < 145 ед/л) и нормальные значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 217 ед/л (показатель в норме 200–450 ед/л). Отмечены высокие показатели КФК в динамике с вариацией количественных показателей при нормальной ЛДГ (табл.).

Согласно полученным результатам при электрокардиографии выявлен синусовый ритм с вариабельностью сердечного ритма в момент исследования (ЧСС 59-61-64 уд/мин), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процесса реполяризации в V4 отведении.

Суточное мониторирование сердца по Холтеру обнаружало среднюю частоту сердечных сокращений 75 уд/мин, min – 48 уд/мин, max – 138 уд/мин. Основной ритм синусовый с периодами синусовой аритмии, адекватным урежением в ночное время, где тахикардия имела место в 17 %, брадикардия – 25 % случаев. Диагностированы 9 суправентрикулярных экстрасистол, 2 эпизода ишемических изменений, эпизоды депрессии сегмента ST в соответствии с жалобами при низкой толерантности к физической нагрузке (функциональный класс 3).

На эхокардиографии выявлен прогиб передней створки митрального клапана, с минимальной регургитацией (1), сократимость не снижена, уплотнение митрального и аортального клапанов и начальный кардиосклероз. При этом митральный и аортальный клапаны незначительно фиброзированы с градиентом давления 4 мм рт.ст., диаметр аорты 2,68 см. Полость и сократимость (41 %) левого желудочка в норме (КДР 4,76 см; КСР 2,3 см), стенка его гипертрофирована, ЗС 0,97 см, МЖП 1,06 см, КДО 105,4 мл, КСО 18,1 мл, УЛ 87,3 мл, ЧСС 70 ударов в минуту, МОС 8 литров в минуту, ФВ 82 % по Сипсону, ИММЛЖ 56. Полость левого предсердия увеличена, перикард, правые предсердие и желудочек в норме (рис. 3).

Рентгенография голеностопных суставов показала остеопороз наружных лодыжек, где соотношение костей суставов не нарушено, симметрично, не деформировано; костных деструкций, деформаций и травм не выявлено. Суставные щели не сужены, суставные поверхности с ровными контурами (рис. 4).

**ТАБЛИЦА**  
**ПОКАЗАТЕЛИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГДРОГЕНАЗЫ В ДИНАМИКЕ**

Показатель	Результат по дате					Норма
	03.03.2023	25.05.2023	08.11.2023	12.02.2024	02.07.2024	
КФК	1041	987	547	334	307	< 145 ед/л
ЛДГ	437	355	361	225	217	200–450 ед/л

**TABLE**  
**CREATINE PHOSPHOKINASE AND LACTATE DEHYDROGENASE LEVELS OVER TIME**



**РИС. 3.**  
Эхокардиография: видеофиксация  
**FIG. 3.**  
Echocardiography: video recording



**РИС. 4.**  
Серия рентгеновских снимков голеностопных суставов в двух проекциях  
**FIG. 4.**  
A series of X-ray images of the ankle joints in two projections

Изучены нейровизуализационные изменения при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (1,5Т) головного мозга в T1-, T2-взвешенном изображении (ВИ), DWI, FLAIR с в/в введением гадобутрола (2023) (SIEMENS MAGNETOM Espree 1,5Т), где отсутствовали значимые структурные изменения ткани головного мозга; при МРТ шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника в T1-, T2-ВИ, STIR с в/в введением гадобутрола (2023) (SIEMENS MAGNETOM Espree 1,5Т): остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, протрузия C5-C6 – 0,2 см (рис. 5).

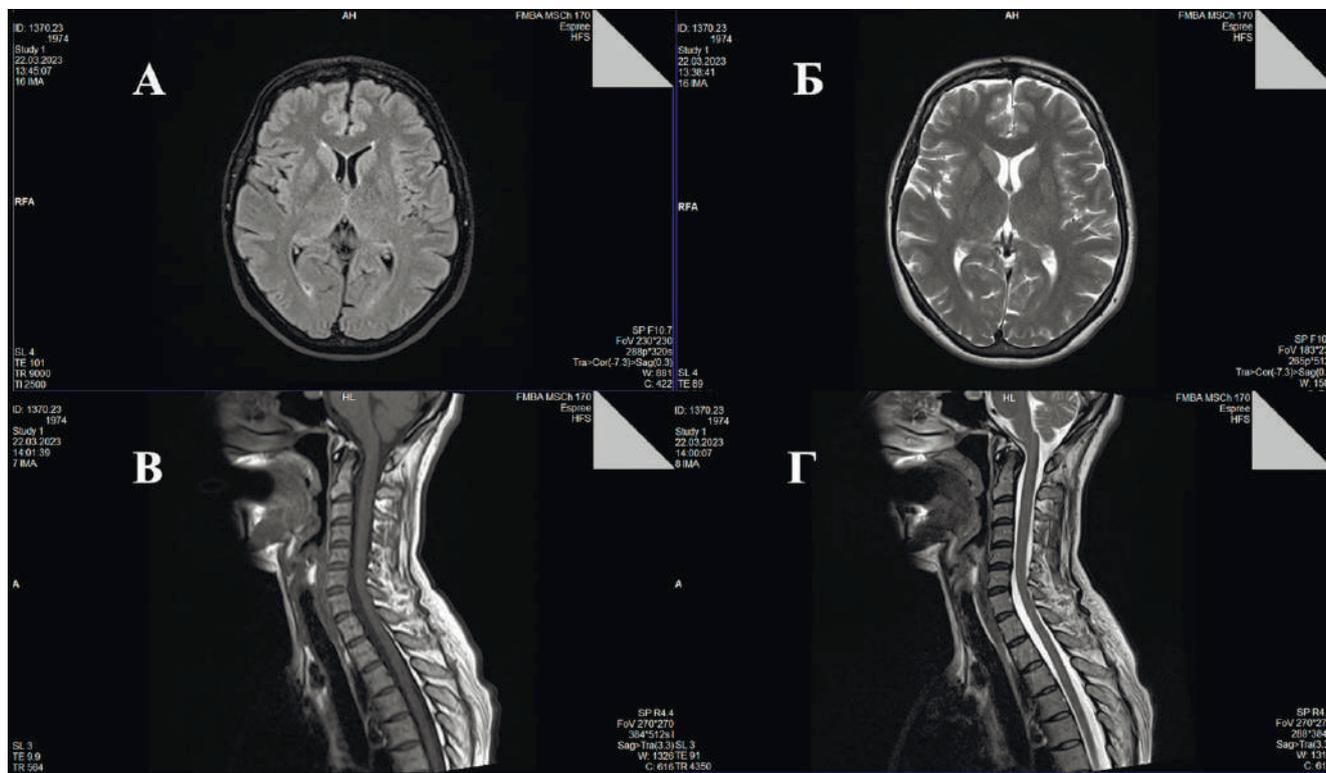
По данным электромиографии грубая моторная невропатия малоберцовых нервов с двух сторон аксонально-демиелинизирующего характера со снижением амплитуды М-ответа справа до 77 %, слева до 92 %, увеличение резидуальной латентности. При электронейромиографическом исследовании проанализированы потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) в мышцах игольчатым электродом с изучением амплитуды, длительности, времени нарастания, стабильности и числу пересечений изолинии. Проанализированы слева четырехглавая мышца (ПДЕ 10,3 мс = -13 %), общий разгибатель пальца стопы (ПДЕ 9,7 мс = -7 %), передняя большеберцовая (ПДЕ 5,9 мс = -49 %), справа передняя большеберцовая мышца (ПДЕ 6,5 мс = -44 %) и икроножная (ПДЕ 5,5 мс = -48 %). Диагностирована значимая перестройка ПДЕ по миогенному типу с уменьшением средней длительности (до 50 % от возрастной нормы) во всех исследованных мышцах голени, при этом спонтанная активность отсутствует, а в передних

большеберцовых мышцах зарегистрированы миотонические разряды.

При МРТ (T1-SE, STIR, аксиально) мышц голени в T1 импульсной последовательности выявлено диффузное снижение МР-сигнала (рис. 6А), в T2 последовательности dixon water МР-сигнал диффузно изменен (рис. 6В). При этом в m. sartorius, m. semimembranosus, m. semitendinosus и m. gracilis отмечены диффузные изменения (рис. 6Б, Г). Хотя в мышцах шеи, верхнего плечевого пояса, рук, таза, торакальной и абдоминальной областей – сигнал неизменен, однако отмечается жировая дегенерация паравerteбральных мышц. Обнаруженные специфические проявления при МР-изображении могут быть характерными для миофибриллярной мышечной дистрофии, ассоциированные с дефектом белка десмина и αВ-кристаллина (ОМIM: 123590).

Молекулярно-генетическая диагностика выполнена в медико-генетическом научном центре имени академика Бочкова Николая Павловича. На этапе исследования жидкой крови с этилендиаминтетрацетатом проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с врожденными миопатиями.

В результате обнаружена патогенная нуклеотидная последовательность гена *DES* (ОМIM: 125660) (рис. 7). Ген *DES* кодирует белок десмин, который является структурным белком цитоскелета и образует промежуточные филаменты мышечных клеток. Для десмина типична экспрессия главным образом в клетках сердечной и скелетных мышц. При этом варианте имеет место



**РИС. 5.** ЭМРТ головного мозга в T1- (А), T2-взвешенном изображении (Б) и МРТ шейного отдела позвоночника в T1- (В), T2-взвешенном изображении (Г)

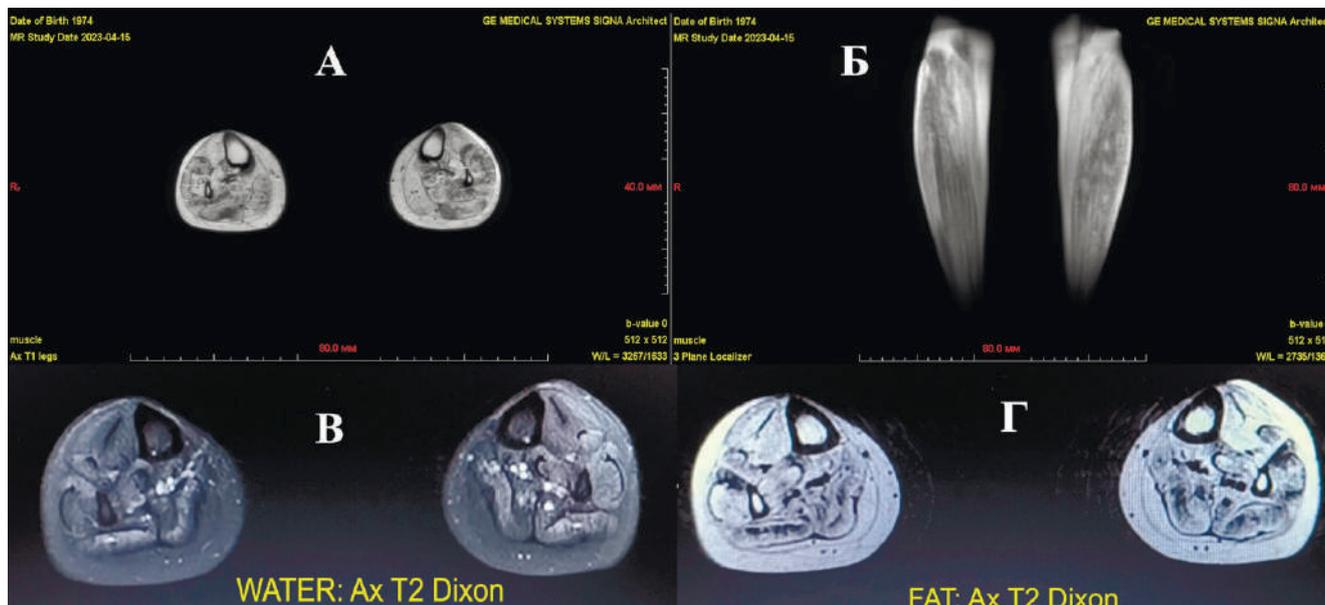
**FIG. 5.** MRI of the brain in T1- (A), T2-weighted MR image (Б) and MRI of the cervical spine in T1- (B), T2-weighted MR image (Г)

защитный эффект белка  $\alpha$ В-кристаллина в отношении некоторых токсических эффектов, связанных с неправильно сложенным десмином, на стабильно трансфицированных клеточных линиях [11, 12].

Патогенный вариант нуклеотидной последовательности приводит к миссенс-замене и/или нуклеотидной замене, обнаружен в гетерозиготном состоянии в позиции 219421340, локализованной во 2 хромосоме

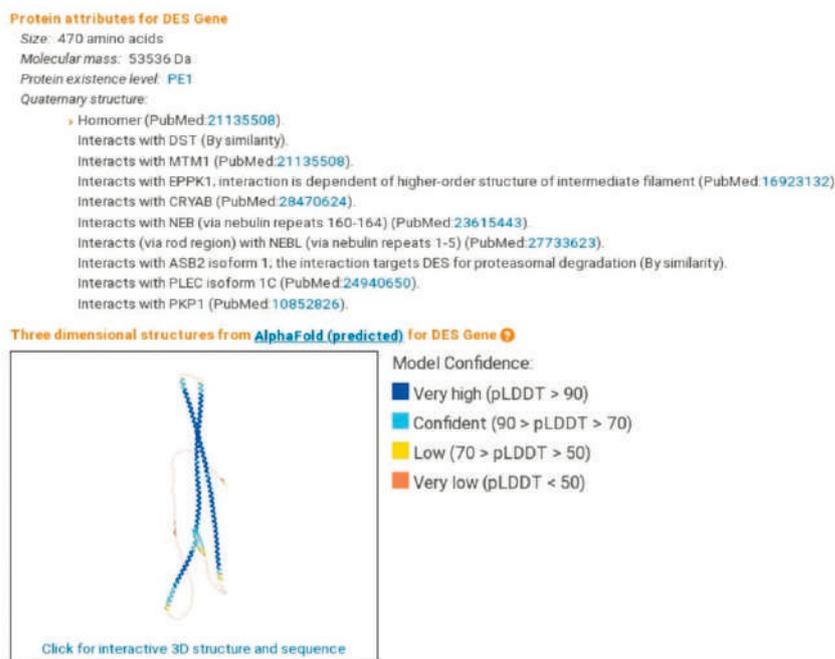
6 экзоне гена *DES*, с однонуклеотидной заменой A>G (референсная последовательность NM\_001927.4: c.1024A>G, p.(Asn342Asp); Chr2:219421340) [9].

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов Human Genome Assembly, Exome Sequencing Project v. 6500 (ESP6500), «1000 геномов», Russian Exome Aggregation Consortium (RuExAc). Полученные



**РИС. 6.**  
MPT (T1-SE) мышц голени аксиально (А) и фронтально (Б).  
MPT (T2 Dixon) мышц голени аксиально: водная фракция (В) и жировая фракция (Г)

**FIG. 6.**  
MRI (T1-SE) of the calf muscles axially (A) and frontally (Б)  
MRI (T2 Dixon) of the calf muscles axially: water fraction (В) and fat fraction (Г)



**РИС. 7.**  
Структура белка, связанного с геном *DES*

**FIG. 7.**  
Structure of the protein associated with the *DES* gene

данные секвенирования экзонов включены в базу популяционных частот аллелей RuExAc и данные о вариантах нуклеотидных последовательностей экзонов российской популяции. Результаты обработаны с помощью программного обеспечения Next Generation Sequencing-data (NGSData).

Обнаруженный вариант нуклеотидной экзонной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке ресурса коалиции исследователей Genome Aggregation Database (gnomAD v.4.0.0). При гетерозиготном, гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны в случае миофибриллярной миопатии тип 1 (OMIM 601419) (рис. 8А). Отмечено гетерозиготное состояние гена *DES* при лопаточно-малоберцовом синдроме (скапуло-перонеальный синдром – тип Кайзера) (OMIM 181400) (рис. 8Б), дилатационной кардиомиопатии (OMIM 604765) (рис. 8В). Вариант однонуклеотидной замены с.1024А > G определяют при десмин-ассоциированной миопатии и кардиомиопатии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для постановки диагноза возникает необходимость проанализировать комплекс неврологических и соматических данных, лабораторных и инструментальных обследований. На основании российских рекомендаций проводилась оценка клинической значимости патогенности выявленных вариантов для интерпретации результатов, полученных методами массового параллельного секвенирования [13]. Отмечена высокая диагностическая эффективность секвенирования экзона/генома у обследуемых с вариабельностью клинических симптомов и предполагаемой генетической гетерогенностью заболевания.

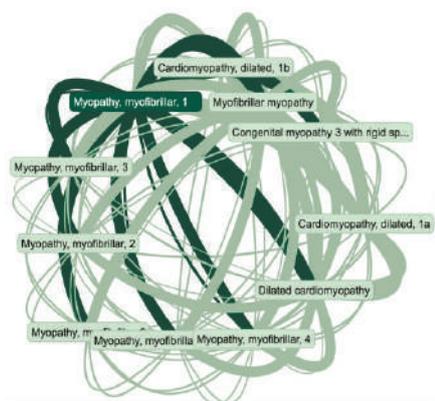
Эффективность применения медико-генетических технологий и корректная интерпретация результатов зависит от согласованной работы профессионалов

(клиницисты, лабораторная служба, научные сотрудники). Создание базы данных с секвенированными экзонами и геномами отдельных испытуемых позволяют определять новую генетическую вариабельность наследственной патологии (варианты/гены/фенотипы), оценить генетический груз гетерозиготного носительства наследственных заболеваний [2].

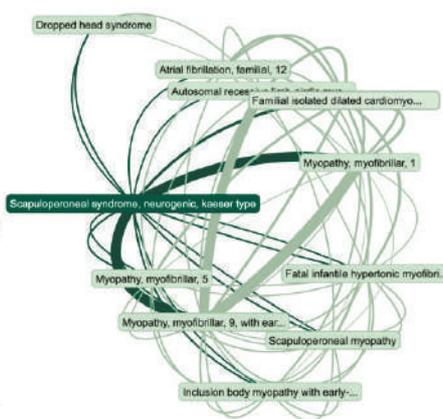
В настоящее время пациентка получает курсовое лечение с применением различных комбинаций витаминов группы В (тиамин, цианокобаламин, фолиевая кислота), левокарнитин, коэнзим Q10, кардиопротекторов, антигипоксантов (мельдоний).

Дифференциальную диагностику миофибриллярной миопатии тип 1 проводят с дилатационной кардиомиопатией, которая встречается в 2 % мутаций гена *DES*. При данной патологии диагностируется дилатация сердца с фракцией выброса менее 45 % и укорочение переднезаднего размера левого желудочка менее 25 % с идиопатическими кардиоаритмиями в виде синус-атриальной или атриовентрикулярных блокад, полной блокады левой ножки пучка Гиса и/или фибрилляций предсердий в молодом возрасте [6, 14]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отмечена генетическая гетерогенность данной патологии с другими связанными генами (*BAG3*, *CAPN3*, *CRYAB*, *DMD*, *DNAJB6*, *DYSF*, *FLNC*, *GFAP*, *LDB3*, *MYOT*, *MYPN*, *NEB*, *PLEC*, *SELENON*, *SYNM*, *TTN*, *TTN-AS1*).

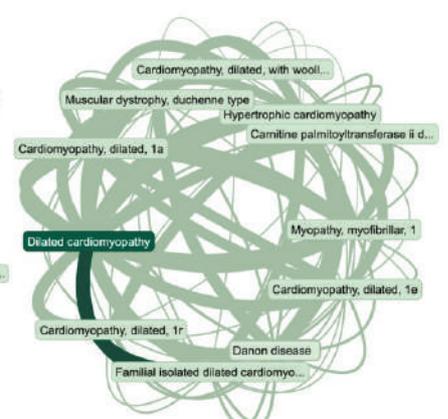
Лопаточно-малоберцовый синдром (тип Кайзер) преимущественно наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже аутосомно-рецессивному со спорадическими случаями. Данная патология дебютирует в 20-30 лет с парезов в дистальных отделах ног, перонеальной походкой, слабостью и атрофией мышц в плечелопаточной группе и разгибателях стопы с медленным распространением атрофии на проксимальные отделы ног и мускулатуру тазового пояса [15]. При лопаточно-малоберцовом синдроме (тип Кайзер) диагностированы связанные гены *LDB3* и *MYOT*.



**РИС. 8.** Графическая сеть из 10 основных заболеваний, связанных с миофибриллярной миопатией тип 1 (А), лопаточно-малоберцовым синдромом, тип Кайзер (Б) и дилатационной кардиомиопатией (В) (MalaCards: The Human Disease Database)



**FIG. 8.** Graphical network of 10 major diseases associated with myofibrillar myopathy type 1 (A), scapulothoracic syndrome type Kaiser (B), and dilated cardiomyopathy (B) (MalaCards: The Human Disease Database)



В связи с тем, что в большинстве случаев недостаточно сведений о миофибриллярной миопатии и диагностика заболевания несвоевременна без применения специфических методов, в т.ч. медико-генетических, диагноз устанавливается с задержкой в несколько лет [16, 17]. У пациентки нашей клиники диагноз выставлен спустя 9 лет после комплексного обследования, тщательного изучения жалоб и генеалогии, неврологического статуса и лабораторно-инструментальных исследований, что позволило предположить генетическую природу данного заболевания и направить на секвенирование ДНК. Генетическое тестирование было предложено пациентке в 2023 году, как только она впервые обратилась в клинику на прием к неврологу для получения консультации. До 2023 года пациентка нерегулярно обращалась за медицинской помощью к специалистам, не прослеживала связь своего состояния с близкими родственниками.

Учитывая полученные результаты, возникает дополнительная необходимость выполнения сегрегационного анализа с подтверждением методом прямого секвенирования по Сенгеру и определения происхождения данного варианта (наследственный или *de novo*) [17]. Дочери пациентки рекомендовано проводить сегрегационный анализ при планировании беременности и пренатальной диагностике.

## ВЫВОДЫ

У пациентки с признаками миофибриллярной миопатии установлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 6 экзоне гена *DES* с гетерозиготным переходом с.1024A>G и однонуклеотидной заменой А на G и р.(Asn342Asp) в позиции 219421340 второй хромосомы (Chr2:219421340) (описание аллеля NM\_001927.4: с.1024A>G, р.(Asn342Asp) в гетерозиготном состоянии, который не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v.4.0.0). Диагностированные изменения позволили подтвердить 1 тип миофибриллярной миопатии с применением комплексного подхода и генетической верификацией, что в дальнейшем поможет в диагностике сомнительных наследственных неврологических заболеваний.

В ходе полученных данных: клинико-неврологического, лабораторного, инструментального и генетического разбора клинического случая орфанной патологии возникает необходимость расширения и накопления новых знаний, а также внедрения молекулярно-генетических технологий в практическую работу врача. Для решения поставленной задачи целесообразно выполнять оценку генетического груза наследственной неврологической патологии в популяциях, изучать и понимать механизмы развития генетических заболеваний с разработкой лечебно-диагностического и профилактического алгоритма. Для медико-генетического прогресса требуется содействие в развитии исследований и их модернизации, обеспечении

материально-технического и кадрового потенциала, что поможет медицинской генетике в России и во всем мире не остаться «орфанной» дисциплиной.

## Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2022:896 с. (Серия «Национальные руководства») - ISBN 978-5-9704-6307-9. [Medical Genetics: National Guidelines / edited by EK Ginter, VP Puzyrev, SI Kutsev. Moscow: GEOTAR-Media 2022:896 p. (Series "National Guidelines") - ISBN 978-5-9704-6307-9. (In Russ.)].
2. Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Эпидемиология наследственных болезней в практике здравоохранения: эволюция от теории к технологиям и наоборот. *Медицинская генетика*. 2020; 19(7): 15-16. [Nazarenko LP, Nazarenko MS. Epidemiology of hereditary diseases in healthcare practice: evolution from theory to technology and vice versa. *Medical Genetics*. 2020; 19(7): 15-16. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.07.15-16
3. Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Александров М.В. и др. Поздний дебют болезни Вильсона – Коновалова (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022; (32): 47–52. [Klocheva EG, Goldobin VV, Alexandrov MV, et al. Clinical case of late manifestation of Wilson's disease. *Medical alphabet*. 2022; (32): 47–52. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-32-47-52
4. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения. *Терапевтический архив*. 2014; 86(12): 3-12. [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(12): 3-12. (In Russ.)].
5. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И.. Патфизиология: учебник: в 2 т. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1: 848. [Novitsky VV, Goldberg ED, Urazova OI. Pathophysiology: Textbook: in 2 vols. 4<sup>th</sup> ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1: 848. (In Russ.)].
6. van Spaendonck-Zwarts KY, van der Kooij AJ, van den Berg MP, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: the cardiac phenotype of DES founder mutations p.S13F and p.N342D. *Neth Heart J*. 2012; 20(5): 219-28. doi: 10.1007/s12471-011-0233-y
7. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, et al. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *NEngl J Med*. 2000; 342(11): 770-80. doi: 10.1056/NEJM200003163421104
8. Dalakas MC, Dagvadorj A, Goudeau B, et al. Progressive skeletal myopathy, a phenotypic variant of desmin myopathy associated with desmin mutations.

*Neuromuscul Disord.* 2003; 13(3): 252-8. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00271-7

9. Brodehl A, Hedde PN, Dieding M, et al. Dual color photoactivation localization microscopy of cardiomyopathy-associated desmin mutants. *J Biol Chem.* 2012; 287(19): 16047-57. doi: 10.1074/jbc.M111.313841

10. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021; 66(4): 8–15. [Illarioshkin SN, Seliverstov YuA, Klyushnikov SA. Problems of early diagnosis of hereditary neurological diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021; 66(4): 8-15. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-8-15

11. Schroder R, Goudeau B, Simon MC, et al. On noxious desmin: functional effects of a novel heterozygous desmin insertion mutation on the extrasarcomeric desmin cytoskeleton and mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(6): 657-669. doi: 10.1093/hmg/ddg060

12. Goldfarb LG, Olivé M, Vicart P, Goebel HH. Intermediate filament diseases: desminopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 642: 131–64. doi: 10.1007/978-0-387-84847-1\_11

13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18(2): 3-23 [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 revision, version 2). *Medical Genetics.* 2019; 18(2): 3-23. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

14. Замараева Д.В., Трунина И.И., Котлукова Н.П. и др. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай). Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2020; 8(3): 110–118. [Zamaraeva DV, Trunina II, Kotlukova NP, et al. The manifestation of genetic-related cardiomyopathy after myocarditis (a clinical case). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020; 8(3): 110–8. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118

15. Валикова Т.А., Алифирова В.М., Бычкова И.В., Сабашкина К.Ю. Скапулоперонеальный синдром Старка–Кайзера. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14(6): 115-118. [Valikova TA, Alifirova VM, Vychkova IV, Sabashkina KYu. The clinical case of Stark–Kaeser type scapulooperoneal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14(6): 115-118. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-115-118

16. Асеева А.С., Лебедева Д.И., Белова Е.В. Редкий случай миофибриллярной миопатии. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 9(123): 8-12. [Aseeva AS, Lebedeva DI, Belova EV. A rare case of myofibrillar myopathy. *Ural Medical Journal.* 2014; 9(123): 8-12. (In Russ.)].

17. Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена *des* в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 10(150): 9–16. [Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. *Des* gene mutation in a family of proband with myofibrillar myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russ J Cardiol.* 2017; 10(150): 9–16. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-9-16

#### Сведения об авторе

**Коценко Юлия Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; e-mail: yuliya\_neur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0012-3660>

#### Information about the author

**Yuliya I. Kotsenko** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Neurology and Medical Genetics, Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: yuliya\_neur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0012-3660>