

Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных

Е.Л. Дадали^{1,2}, И.В. Шаркова¹, Г.Е. Руденская¹, С.С. Никитин³,
А.Ф. Муртазина^{1,3}, О.П. Рыжкова¹, А.Л. Чухрова¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина ausylumurtazina@gmail.com

Представлены клинико-генетические характеристики 9 больных с миопатией Нонака (GNE-миопатия) из России. В результате секвенирования экзона зарегистрировано 11 разных мутаций в гене GNE, 8 из которых были описаны ранее, а 3 – Cys203Ser, Met263CysfsTer и делеция целого гена – выявлены впервые. Описаны особенности клинических проявлений у больных сформированной выборки.

Ключевые слова: миопатия Нонака, ген GNE, GNE-миопатии, OMIM:605820

Для цитирования: Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Руденская Г.Е. и др. Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных. Нервно-мышечные болезни 2019;9(3):56–66.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-56-66

Clinical and genetic characteristics of Nonaka myopathy (GNE-myopathy) in russian patients

E. L. Dadali^{1,2}, I. V. Sharkova¹, G. E. Rudenskaya¹, S. S. Nikitin³, A. F. Murtazina^{1,3}, O. P. Ryzhkova¹, A. L. Chukhrova¹

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Clinical and genetic characteristics of 9 patients with Nonaka myopathy (GNE-myopathy) from Russia are presented. As a result of exom sequencing, 11 different mutations were revealed in the GNE gene, 8 of which were described earlier, and 3 – Cys203Ser, Met263CysfsTer and deletion of the whole gene – were detected for the first time. The peculiarities of clinical manifestation of Russian patients with GNE-myopathy are described.

Key words: Nonaka myopathy, GNE gene, GNE-myopathies, OMIM:605820

For citation: Dadali E. L., Sharkova I. V., Rudenskaya G. E. et al. Clinical and genetic characteristics of Nonaka myopathy (GNE-myopathy) in Russian patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(3):56–66.

Введение

Миопатия Нонака (OMIM: 605820) – редкая дистальная миопатия с поздним дебютом и аутосомно-рецессивным наследованием, впервые описанная I. Nonaka и соавт. в 1981 г., также известная как дистальная миопатия с обрамленными вакуолями и GNE-миопатия [1]. Понятие GNE-миопатии более широкое, включающее 2 аллельных варианта, обусловленных мутациями в гене GNE, картированном на хромосоме 9p13.3 [2]. Этот ген также ответственен за развитие наследственной формы миозита с включениями, описанного Z. Argov и соавт. в 1984 г. [3].

Ген содержит 13 кодирующих экзонов. Его белковый продукт – бифункциональный фермент уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза/N-ацетилманозамин киназа – участвует в разных биохимических процессах, в том числе катализирует первые 2 этапа синтеза сиаловой кислоты в тканях [4].

Возраст дебюта при миопатии Нонака имеет широкий возрастной диапазон от 10 до 61 года (средний возраст 28 лет), что проявляется слабостью и гипотрофией мышц передней группы голени с развитием степпажа [5–8]. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее медленное течение с постепенным

распространением моторного дефицита на проксимальные группы мышц ног и тазового пояса. Мышцы рук вовлекаются в процесс спустя несколько лет. Особенностью этого варианта миопатии является сохранность четырехглавой мышцы, которая обычно не поражается даже в развернутых стадиях болезни, что хорошо прослеживается при динамической визуализации мышц. Кардиомиопатия, дыхательные нарушения и слабость мышц шеи описаны в отдельных сообщениях и только на поздних стадиях болезни [9]. Обычно пациенты утрачивают способность самостоятельной ходьбы через 5–10 лет от момента манифестации болезни [5].

Пациенты с миопатией Нонака выявлены в странах Северной Африки, Средней Азии, Ирана, Индии, Великобритании, Италии, Китая, среди цыган из Болгарии [3, 6, 8, 10–15] и сегодня идентифицировано более 270 мутаций в гене *GNE* [5]. Считается, что приблизительно распространенность *GNE*-миопатии составляет 1 (или немногим более) на 1 млн человек с более частой встречаемостью в Японии [5, 10, 11].

Анализ фенотипа пациентов с точковыми мутациями в гомозиготном состоянии показал выраженную внутрисемейную вариабельность, что предполагает только частичную зависимость клинических проявлений и их тяжести от типа мутации [15–17]. Общей проблемой редких болезней является сложность проведения репрезентативных исследований с получением достоверных клинико-генетических корреляций или их отсутствия.

Цель исследования – первое описание клинико-генетических характеристик группы больных с миопатией Нонака, диагностированных в России.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 9 больных (7 женщин и 2 мужчин) от 20 до 42 лет с *GNE*-миопатией из неродственных семей. Диагноз устанавливался на основании неврологического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии (ЭМГ) и результатов секвенирования экзона нового поколения.

Нейрофизиологическое обследование включало стандартное стимуляционное ЭМГ-исследование периферических моторных и сенсорных нервов, а также анализ потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности мышечных волокон скелетных мышц игольчатым электродом. Обследование проводили на электромиографах «Keypoint» (Дания) и «Нейрософт» (Россия).

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе

Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзона пациента составило ×98,5, количество целевых областей с покрытием ≥ ×10 – 93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0.2*mean) – 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen², MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

У пациентов или их представителей было получено письменное информированное согласие на проведение всех перечисленных выше исследований и разрешение на анонимную публикацию результатов.

Результаты

Нами изучены клинико-генетические характеристики 9 больных в возрасте от 23 до 42 лет с установленным диагнозом *GNE*-миопатии. Особенности клинических проявлений представлены в табл. 1. Манифестация миопатии у всех пациентов в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст 23,4 года). У 6 из 9 больных заболевание дебютировало с симметричной слабости мышц голени. У 1 пациента парез стопы длительное время оставался асимметричным, у другого больного слабость мышц голени развилась одновременно со слабостью мышц кисти. Важно отметить, что у 3 пациентов наряду с изменением походки среди первых жалоб были боли в пояснице и тазобедренных суставах. По анамнезу такие типичные клинические проявления, как ступаж и гипотрофия мышц голени, отмечены у всех больных. У 5 больных отмечена деформация стоп по типу полых или эквиноварусных. При осмотре у 7 пациентов выявлена переваливающаяся походка и приемы Говерса при вставании с корточек из-за слабости проксимальных мышц ног и тазового пояса, 5 – передвигались с поддержкой или в инвалидном кресле. Данные особенности моторного дефицита могут быть связаны с тем, что пациенты были осмотрены на разных сроках развития болезни. Сила мышц проксимальных и дистальных отделов рук снижена до 3,5–4 баллов у 5 больных. Коленные и ахилловы рефлексы резко снижены или не вызываются у 8 из 9 пациентов. Обращает на себя внимание то, что у 3 больных снижена сила разгибателей шеи до 1–2 баллов и у 2 – до 3–4 баллов. Уровень креатинфосфокиназы был нормальным у 2 пациентов, у 1 составил 1775 Ед/л, у остальных колебался в пределах 230–850 Ед/л.

Таблица 1. Клинико-инструментальные характеристики больных GNE-миопатией
Table 1. Clinical characteristics of patients with GNE-myopathy

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пол Sex	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F
Возраст на момент осмотра (лет) Age on clinical examination (years old)	23	20	26	36	29	27	42	32	23
Возраст дебюта (лет) Age of onset (years old)	18	18	23	25	24	26	29	28	20
Первые симптомы First symptoms	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Слабость мышц тазового пояса, боль в области тазобедренного сустава больше слева Pelvic muscle weakness, pain in the hip area more left	Асимметричная слабость дистальных мышц ног Asymmetric weakness of the distal muscles of the legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Боль в спине и слабость мышц тазового пояса Back pain and weakness of the muscles of the pelvic girdle	Слабость дистальных мышц рук и ног Weakness of the distal muscles of the arms and legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the distal muscles of the legs	Слабость дистальных мышц ног Weakness of the lower leg muscles	Нарушение походки по типу утиной Waddling gait
Гипотрофия голеней Hypotrophy of the lower legs	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Степпаж Steppage	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Утиная походка Waddling gait	+	–	+	+	+	+	+	–	+
Трудности подъема по лестнице Difficulties of climbing stairs	+	+	+	+	+	+	+	–	+
Приемы Говерса Govers sign	+	+	+	+	+	+	+	–	+

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ходьба с поддержкой Walking with support	+	-	+	+	-	+	+	-	+
Поясничный гиперлордоз Lumbar hyperlordosis	+	-	-	+	+	+	+	-	+
Сила задней группы проксимальных мышц ног (в баллах по MRC) Strength of the posterior upper leg muscle group (in MRC scores)	2	3,5-4	1-2	2-3	3,5-4	2	2-3	4	2-3
Сила мышц голени (в баллах по MRC) Shin muscle strength (MRC scores)	1-2	3,5-4	1-2	1-2	3-3,5	3,5-4	1-2	2	2
Сила мышц стоп (в баллах по MRC) Strength of the muscles of the feet (MRC scores)	0-1	3,5	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	1,5-2	1-2
Сила проксимальных мышц рук (в баллах по MRC) Strength of proximal arm muscles (MRC scores)	3,5-4	3,5-4	3	2-3	3,5-4	3,5-4	+	5	3-4
Сила дистальных мышц рук (в баллах по MRC) Strength of the distal arm muscles (MRC scores)	3-3,5	4	4	2	3,5-4	3-3,5	+	5	3,5-4

Продолжение табл. 1
 Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Крыловидные лопатки Winged scapula	–	–	–	+	–	–	+	–	–
Сила разгибателей шеи (в баллах по MRC) The strength of the extensors of the neck (MRC scores)	1–2	4+	1–2		3,5–4	4+	1–2	4+	3
Гипотрофия мышц кистей и предплечий Hypotrophy of the muscles of the hands and distal arms	+	–	+	+	+	+	+	–	+
Деформация кистей Hand deformation	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Деформация стоп Feet deformation	+	–	–	+	+	–	+	–	+
Слабость жевательных мышц Chewing muscle weakness	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Слабость мимической мускулатуры Weakness of facial muscles	–	–	–	+	–	–	+	–	–
Бицепитальные рефлексы Bicipital reflexes	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent
Карпорадialные рефлексы Carporadial reflexes	Норма Norm	Снижены Reduced	Норма Norm	Отсутствует Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Отсутствуют Absent

Окончание табл. 1
The end of table 1

Характеристика Characteristic	№ пациента Patient No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Коленные рефлексы Knee reflexes	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Норма Normal	Норма Normal	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Норма Normal	Снижены Reduced
Ахилловы рефлексы Achilles reflexes	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Снижен справа Reduced right	Отсутствуют Absent
КФК (Ед/л) СРК (U/ml/l)	614	850	372	231	179	1775	242	479	103
ЭМГ EMG	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Не проводилась Not available	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн с бурной спонтанной активностью Myogenic pattern with violent spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Первично-мышечный паттерн Myogenic pattern	Первично-мышечный паттерн, комплексные разряды Myogenic pattern, complex discharges	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity	Первично-мышечный паттерн, умеренная спонтанная активность Myogenic pattern, moderate spontaneous activity
ЭКГ ECG	Нарушение реполяризации Repolarization disorder	Синусовая тахикардия, желудочковая аритмия, миграция водителя ритма Sinus tachycardia, ventricular arrhythmia, pacemaker migration	Нарушение в/ж проводимости, нарушение процессов реполяризации Violation of intraventricular conduction, violation of repolarization processes	Не проводили Not available	Не проводили Not available	Не проводили Did not	Норма Normal	Норма Normal	Синусовая тахикардия Sinus tachycardia

Примечание. Ж – женщина; М – мужчина; КФК – креатинфосфокиназа; МРС (Medical Research Council Weakness Scale) – шкала количественной оценки мышечной силы; ЭКГ – электрокардиография; ЭМГ – электромиография.

Note. F – female; M – male; CPK – creatinphosphokinase; MRC – Medical Research Council Weakness Scale; ECG – electrocardiography; EMG – electromyography.

Стимуляционная ЭМГ ни в одном случае не выявила нарушения проводящей функции моторных и сенсорных волокон периферических нервов; ЭМГ игольчатыми электродами у 8 пациентов выявила первично-мышечный уровень поражения в дистальных и проксимальных мышцах ног (снижение средней длительности и средней амплитуды потенциалов двигательных единиц, а также спонтанную активность мышечных волокон умеренной выраженности, с преобладанием в дистальных мышцах ног).

Троим больным (№ 1–3) с гомозиготной и компаунд-гетерозиготной мутациями гена *GNE* проведена магнитно-резонансная томография мышц ног: визуализирован типичный для пациентов с миопатией Нонака паттерн вовлечения мышц с полным замещением соединительной и жировой тканью мышц голени и мышц бедер, за исключением латеральной головки четырехглавой мышцы (рис. 1).

При секвенировании экзона идентифицировано 11 разных мутаций в гене *GNE*, 8 из которых были описаны ранее, а 3 мутации — Cys203Ser, Met263CysfsTer и делеция целого гена — обнаружены впервые. Спектр выявленных мутаций представлен в табл. 2, локализация выявленных мутаций в белковых доменах — на рис. 2.

Диагноз *GNE*-миопатии сегодня ставится крайне редко, что в первую очередь связано с отсутствием в отечественной литературе описания клинико-генетических характеристик больных. Для повышения информированности заинтересованных специалистов и настороженности относительно миопатии Нонака приводим описание одного из наших наблюдений.

Пациентка с *GNE*-миопатией с гомозиготной мутацией, нарушающей аминокислотную последовательность киназного домена, осмотрена в возрасте 26 лет по поводу жалоб на прогрессирующую мышечную слабость, нарушение походки, трудности подъема с кровати и стула, поворотов в кровати, подъема рук выше горизонтального уровня, ходьбы без поддержки, неловкость в кистях.

Первые признаки заболевания появились около 4 лет назад, когда окружающие обратили внимание на нарушение походки в виде «подволакивания» левой ноги и «пришлепывания» левой стопы, что приводило к частым спотыканиям и падениям. В течение года присоединились боли в спине, усиливающиеся в положении сидя и стоя, что пациентка связывала с беременностью и родами. В 25 лет установлен диагноз «миопатический синдром с нижним вялым парализом». Игольчатая ЭМГ мышц ног выявила миогенный паттерн с наличием спонтанной активности в виде единичных потенциалов фибрилляций и положительных острых волн. Уровень активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови повышен до 372 Ед/л при норме до 190 Ед/л. В биоптате мышц обнаружены дистрофические изменения мышечных волокон, их очаговая фрагментация, гипертрофия отдельных мышечных волокон с наличием вакуолей. На электрокардиографии: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 67–70 уд/мин, вертикальная электрическая ось сердца, нарушения внутрижелудочковой проводимости. Диффузные неспецифические нарушения процессов реполяризации. При эхокардиографии данных, подтверждающих наличие кардиомиопатии, не получено. На спондилограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника отмечается

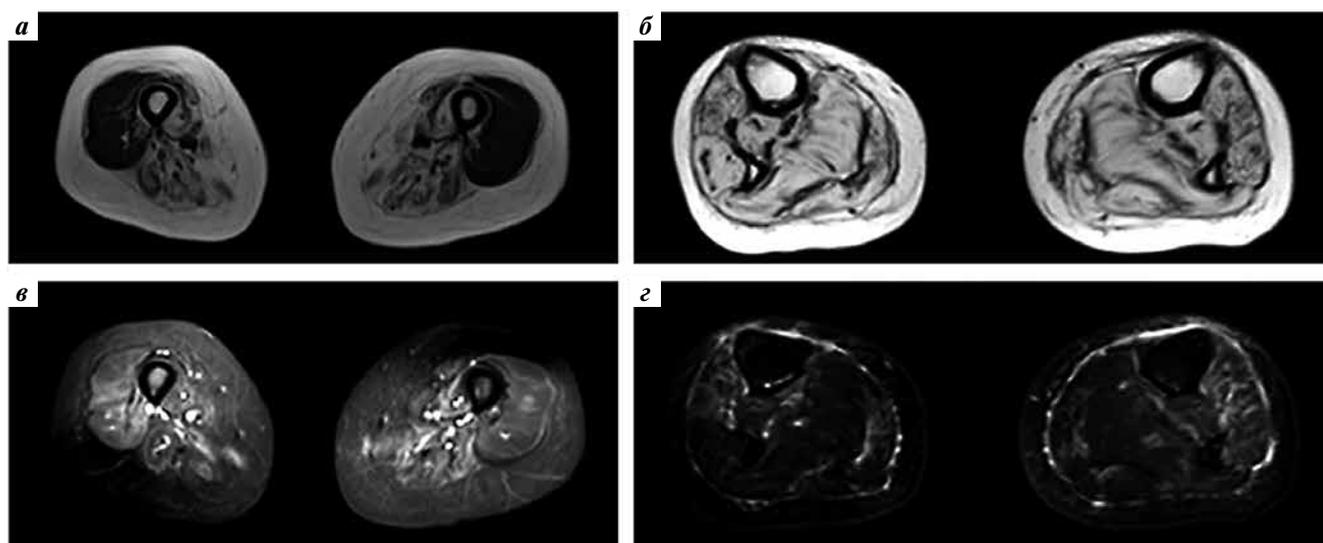


Рис. 1. Пациентка № 4, 36 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии мышц нижних конечностей: типичный для *GNE*-миопатии паттерн поражения мышц — абсолютная сохранность латеральной головки четырехглавой мышцы бедра при полном замещении остальных мышц бедер и мышц голени: а — срез мышц бедер в режиме T1; б — срез мышц бедер в режиме T2 STIR; в — срез мышц голени в режиме T1; г — срез мышц голени в режиме T2 STIR

Fig. 1. Patient № 4, 36 y. o. Results of the magnetic resonance imaging of leg muscles: the pattern of muscle involvement typical for *GNE*-myopathy is the preservation of the lateral head of the quadriceps femoris muscle with complete replacement of the other thigh muscles and lower leg muscles: а — the thigh muscles in T1 mode; б — the thigh muscles in T2 STIR mode; в — lower leg muscles in T1 mode; г — lower leg muscles in T2 STIR mode

Таблица 2. Спектр выявленных мутаций у пациентов с GNE-миопатией

Table 2. The spectrum of identified mutations in patients with GNE-myopathy

№ пациента Patient No	Нуклеотидная замена, NM_001128227.2 Nucleotide substitution, NM_001128227.2	Аминокислотная замена Aminoacid substitution	Домен белка Protein domain	Кем и когда описана By whom and when was described
1	с. 1985C>T	p. Ala662Val	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2001 [4] Eisenberg I. et al., 2001 [4]
	с. 608G>C	p. Cys203Ser	Эпимеразный Epimerase	Настоящее наблюдение This observation
2	с. 1891G>A	p. Ala631Thr	Киназный Kinase	Broccolini A. и др., 2004 [18] Broccolini A. et al., 2004 [19]
	с. 173C>T	p. Pro58Leu	Киназный Kinase	Mori-Yoshimura M. и др., 2012 [16] Mori-Yoshimura M. et al., 2012 [16]
3	с. 196 G>A	p. Glu66Lys	Киназный Kinase	Li H. и др., 2010 [7] Li H. et al., 2010 [7]
	с. 173C>T	p. Pro58Leu	Киназный Kinase	Mori-Yoshimura M. и др., 2012 [16] Mori-Yoshimura M. et al., 2012 [16]
4	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
5	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
6	с. 1985C>T	p. Ala662Val	Киназный Kinase	Настоящее наблюдение This observation
	с. 577C>T	p. Arg193Cys	Эпимеразный Epimerase	Del Bo R. и др., 2003 [19] Del Bo R. et al., 2003 [20]
7	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	с. 169_170delinsTT	p. Ala57Phe	Эпимеразный Epimerase	Weihl C.C. и др., 2011 [20] Weihl C.C. et al., 2011 [21]
8	с. 2005G>T	p. Ala669Ser	Киназный Kinase	Zhao J. и др., 2015 [12] Zhao J. et al., 2015 [12]
	с. 787del	p. Met263CysfsTer4	Эпимеразный Epimerase	Настоящее наблюдение This observation
9	с. 1853T>C	p. Ile618Thr	Киназный Kinase	Eisenberg I. и др., 2003 [15] Eisenberg I. et al., 2003 [15]
	Делеция области гена на хромосоме 9p13.3 ?????			Настоящее наблюдение This observation

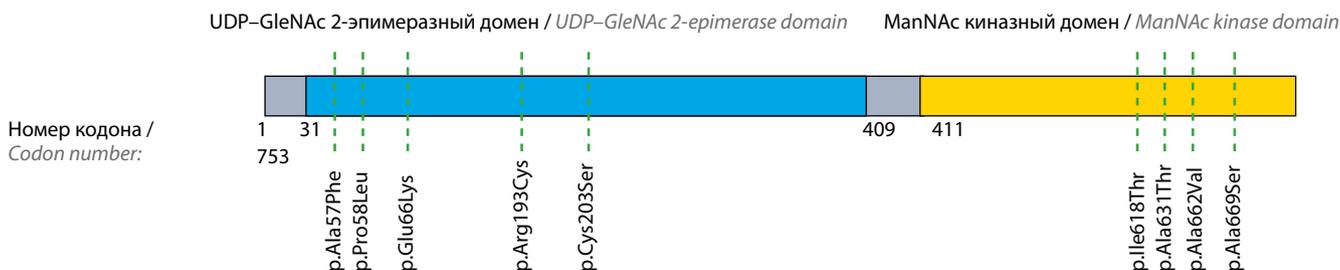


Рис. 2. Схема локализации аминокислотных замен в доменах белка GNE у пациентов с миопатией Нонака

Fig. 2. The scheme of localization of amino acid substitutions in the domains of the GNE protein in patients with Nonaka myopathy

выпрямление физиологического лордоза. На магнитно-резонансной томографии мышц ног выявлены дистрофические изменения внутренней группы мышц таза и медиальной группы бедер, а также частично задней группы мышц бедер и голени (4-я степень по классификации Latting—Jungbluth) и относительная сохранность передней группы мышц бедер. При осмотре окулиста с обеих сторон осложненная катаракта.

В течение 4 мес принимала преднизолон в дозе 50 мг/сут. Несмотря на лечение мышечная слабость в ногах продолжала нарастать, и в течение года присоединилась слабость в левой руке.

При осмотре: функция черепно-мозговых нервов не нарушена, функция мимических и бульбарных мышц сохранена. Диффузная мышечная гипотония. Сила проксимальных мышц ног снижена до 1–2 баллов, дистальных мышц ног — до 0–1 баллов, проксимальных мышц рук — до 3 баллов, дистальных мышц рук — до 4 баллов, сгибателей шеи — до 2 баллов. В руках слабость в проксимальных отделах преобладает над дистальными, а в ногах — в дистальных отделах над проксимальными. Гипотрофия межкостных мышц кисти, тенара и гипотенара. Атрофия мышц голени и стопы. Сухожильные рефлексы снижены с рук и не вызываются с ног. Нарушения чувствительности и координации не выявлено. Больная в течение последних 2 лет передвигается только с поддержкой.

При секвенировании экзона в гене *GNE* выявлена мутация с.1853T>C (p.Leu618Thr) в гомозиготном состоянии. Данная мутация определена по критериям ACMG как вероятно патогенная, описана в базе данных мутаций Ensembl_ID_of_HGMD_record: CM030099 как патогенная. В контрольной группе здоровых этой мутации не выявлено.

Обсуждение

Миопатия Нонака — редкий генетический вариант дистальной миопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Считается, что основным патогенетическим механизмом болезни является нарушение салирования различных субстратов в мышцах.

Сегодня описано более 200 мутаций в гене *GNE* у больных с обсуждаемой формой дистальной миопатии. Больше всего пациентов обнаружено в Японии (>400), хотя заболевание встречается по всему земному шару. В некоторых странах выявлены мажорные мутации. Так, у 86,2 % больных из Японии чаще всего обнаруживаются мутации, приводящие к аминокислотным заменам Val603Leu и Asp207Val [8]. В странах Ближнего Востока у израильтян, арабов, караимов обнаружена мутация Met743Thr, которая с высокой вероятностью может оказаться мажорной при увеличении числа обследованных больных [17]. При обследовании больных из Китая одни авторы не обнаружили мажорных мутаций *GNE*-миопатией, в то время как другие показали, что у трети больных регистрируется мутация Asp207Val [12, 21]. При анализе выборки

больных из Великобритании у 63 % обнаруживались 2 мутации: Ala662Val и Asp409Tyr [13]. В литературе имеются единичные работы, посвященные анализу клинико-генетических корреляций, что обусловлено прежде всего малочисленностью выборок и выраженной аллельной гетерогенностью. Так, О. Pogoyelova и соавт. в работе 2019 г. [5], анализируя результаты проведения клинико-генетических корреляций в 11 опубликованных статьях показали, что только 20 % особенностей клинических проявлений, касающихся прежде всего возраста манифестации болезни, можно связать с типом мутаций в гене *GNE*. К настоящему времени в литературе имеются данные о молекулярно-генетической диагностике 759 больных с мутациями в гене *GNE*, однако особенности клинических проявлений заболевания представлены только у половины больных [5].

Основные результаты по изучению клинико-генетических корреляций получены при анализе самой многочисленной выборки больных из Японии. Показано, что у больных с мутацией Val603Leu отмечается более раннее начало и тяжелое течение, чем у больных с мутацией Asp207Val [10, 16].

Необходимо отметить наличие выраженного полиморфизма клинических проявлений даже у больных, имеющих одну и ту же мутацию, что может быть обусловлено существованием генов-модификаторов. Возможные модификаторы могут быть изучены только в крупных когортных исследованиях с использованием методов секвенирования генома, метаболомики, протеомики, эпигенетического анализа или анализа РНК.

У наблюдаемых нами пациентов наиболее часто, в 6 аллелях гена, зарегистрирована мутация с.1853T>C (p.Leu618Thr), которая у 2 больных выявлена в гомозиготном состоянии и у 2 — в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями. Эта мутация впервые описана в 2003 г. [15]. В 2 аллелях гена в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями обнаружена мутация Ala662Val, впервые описанная I. Eisenberg и соавт. в 2001 г. [4], и Pro58Leu, выявленная M. Mori-Yoshimura и соавт. в 2012 г. [16]. Остальные мутации, выявленные у представленных пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии, были описаны ранее [7, 12, 16, 18–20].

Проведение клинико-генетических корреляций в самой большой выборке японских больных M. Mori-Yoshimura и соавт. [16] показало, что у больных с гомозиготными мутациями в гене *GNE*, нарушающими аминокислотную последовательность киназного домена белка, отмечаются более выраженные клинические симптомы и более ранний возраст манифестации по сравнению с имеющими гомозиготные мутации в эпимеразном домене или компаунд-гетерозиготные мутации в киназном и эпимеразном домене.

У наблюдаемых нами пациентов наибольшее число мутаций (8 из 11) нарушало аминокислотную последовательность киназного домена. У половины больных

2 гомозиготные мутации нарушали аминокислотную последовательность киназного домена, и у другой половины обнаружены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, приводящие к нарушению функции киназного и эпимеразного доменов. При сравнении фенотипических особенностей и тяжести клинических проявлений значимых различий не выявлено. Однако размер анализируемой выборки не позволяет судить о наличии клинико-генетических корреляций. Наибольшая тяжесть клинических проявлений и ранняя инвалидизация наблюдались в 1 случае у больной с крупной делецией в области хромосомы 9p13.3.

Таким образом, настороженность относительно GNE-миопатии должна быть у пациентов со слабостью передней группы мышц голени с дебютом в возрасте от 15 до 30 лет. К сожалению, специфических клинических, лабораторных, электрофизиологических или визуализационных признаков не существует, и диагностика миопатии Нонака сегодня основывается на сопоставлении этих данных с последующим подтверждением генетическими исследованиями путем обнаружения мутаций в обоих аллелях гена *GNE*, что требует проведения панельного исследования генов или секвенирования экзома/генома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nonaka I., Sunohara N., Ishiura S., Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51(1):141–55. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90067-8. PMID: 7252518.
2. Nishino I., Noguchi S., Murayama K. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002;59(11):1689–93. DOI: 10.1212/01.wnl.0000041631.28557.c6. PMID: 12473753.
3. Argov A., Yarom R. “Rimmed vacuole myopathy” sparing the quadriceps: a unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984;64:33–43. DOI: 10.1016/0022-510x(84)90053-4. PMID: 6737002.
4. Eisenberg I., Avidan N., Potikha T. et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-ypimerase/Nacetylmannosaminekinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nature genetics* 2001;29(1):83–7. DOI: 10.1038/ng718. PMID: 11528398.
5. Pogoryelova O., Wilson I.J., Mansbach H. et al. GNE genotype explains 20 % of phenotypic variability in GNE myopathy. *Neurol Genet* 2019;5:e308. DOI: 10.1212/NXG.000000000000308.
6. Chamova T., Guerguelcheva V., Gospodinova M. et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul. Disord* 2015;25(9):713–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.004. PMID: 26231298.
7. Li H., Chen Q., Liu F. et al. Clinical and molecular genetic analysis in Chinese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Hum Genet* 2011;56:335–8. DOI: 10.1038/jhg.2011.15. PMID: 21307865.
8. Mori-Yoshimura M., Oya Y., Yajima H. et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24(5):380–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.008. PMID: 24656604.
9. Park Y.E., Kim D.S., Choi Y.C., Shin J.H. Progression of GNE-myopathy based on the patient-reported outcome. *J Clin Neurol* 2019;15(3):275–84. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.275. PMID: 31286697.
10. Cho A., Hayashi Y.K., Monma K. et al. Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):914–7. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305587. PMID: 24027297.
11. Chen Y., Xi J., Zhu W. et al. GNE myopathy in Chinese population: hotspot and novel mutations. *Hum Genet* 2019;64(1):11–6. DOI: 10.1038/s10038-018-0525-9. PMID: 30390020.
12. Zhao J., Wang Z., Hong D. et al. Mutational spectrum and clinical features in 35 unrelated mainland Chinese patients with GNE myopathy. *J Neurol Sci* 2015;354:21–6. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 25986339.
13. Chaouch A., Brennan K.M., Hudson J. et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1359–65. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 24695763.
14. Celeste F.V., Vilboux T., Ciccone C. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* 2014;35(8):915–26. DOI: 10.1002/humu.22583. PMID: 24796702.
15. Eisenberg I., Grabov-Nardini G., Hochner H. et al. Mutations spectrum of GNE in hereditary inclusion body myopathy sparing the quadriceps. *Hum Mutat* 2003;21(1):99. DOI: 10.1002/humu.9100. PMID: 12497639.
16. Mori-Yoshimura M., Monma K., Suzuki N. et al. Heterozygous UDP-GlcNAc2 epimerase and N-acetylmannosa-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the *GNE* gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci* 2012;318(1–2):100–5. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.016. PMID: 22507750.
17. Argov Z., Eisenberg I., Grabov-Nardini G. et al. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* 2003;60:1519–23. DOI: 10.1212/01.wnl.0000061617.71839.42. PMID: 12743242.
18. Broccolini A., Ricci E., Cassandrini D. et al. Novel GNE mutations in Italian families with autosomal recessive hereditary inclusion-body myopathy. *Hum Mutat* 2004;23(6):632. DOI: 10.1002/humu.92522. PMID: 15146476.
19. Del Bo R., Baron P., Prella A. et al. Novel missense mutation and large deletion of GNE gene in autosomal-recessive inclusion-body myopathy. *Muscle Nerve* 2003;28(1):113–7. DOI: 10.1002/mus.10391. PMID: 12811782.
20. Lu X., Pu C., Huang X. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles: clinical and muscle morphological characteristics and spectrum of *GNE* gene mutations in 53 Chinese patients. *Neurol Res* 2011;33:1025–31. DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000070. PMID: 22196754.
21. Wehl C.C., Miller S.E., Zaidman C.M. et al. Novel GNE mutations in two phenotypically distinct HIBM2 patients. *Neuromuscul Disord* 2011;21(2):102–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.11.002. PMID: 21131200.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: сбор материала, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
И.В. Шаркова: сбор материала, написание текста, обзор литературы;
Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы;
А.Ф. Муртазина: сбор материала, обзор литературы;
О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali, S.S. Nikitin: material collection, article writing, final text approval;
I.V. Sharkova: material collection, article writing, literature review;
G.E. Rudenskaya: material collection, literature review;
A.F. Murtazina: material collection, literature review;
O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
И.В. Шаркова/I.V. Sharkova: <http://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
Г.Е. Руденская/G.E. Rudenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
А.Ф. Муртазина/A.F. Murtazina: <http://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
О.П. Рыжкова/O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
А.Л. Чухрова/A.L. Chukhrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.