

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51



Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали

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

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Введение. Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – группа генетически гетерогенных заболеваний, манифестирующих в возрастном диапазоне от раннего детского до взрослого возраста. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют поясно-конечностные, дистальные, окулофарингеальные, лице-плече-лопаточно-перонеальные варианты ПМД.

Цель работы – создание алгоритмов дифференциальной диагностики ПМД с различной топографией мышечного поражения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 192 пациента в возрасте от 1,5 до 66 лет с ПМД с дебютом после периода нормального моторного развития. Диагноз установлен на основании результатов генеалогического анализа, неврологического осмотра, оценки внемышечных проявлений, инструментальных, биохимических молекулярно-генетических исследований.

Результаты. Выделено 4 группы пациентов, различающихся по топографии поражения мышц, и диагностировано 19 генетических вариантов ПМД. Предложен алгоритм диагностики ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в основу которого положены частоты встречаемости отдельных генетических вариантов и их долевая представленность в анализируемой выборке, наличие мажорных мутаций в каузальных генах, особенности фенотипических характеристик, пол больного и возможности проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для некоторых генетических вариантов.

Выводы. Использование предложенного алгоритма в клинической практике позволяет значительно снизить экономические и временные затраты на проведение подтверждающей молекулярно-генетической диагностики и своевременно рекомендовать проведение этиопатогенетической терапии при некоторых генетических вариантах этой группы заболеваний.

Ключевые слова: алгоритм диагностики, прогрессирующие мышечные дистрофии, поясно-конечностная мышечная дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, лице-плече-лопаточно-перонеальная миодистрофия, дистальная миопатия, миодистрофия Дюшенна/Беккера

Для цитирования: Шаркова И.В., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):44–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51

Clinical and genetic characteristics and an algorithm for the differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development

I.V. Sharkova, E.L. Dadali

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Inna Valentinovna Sharkova sharkova-inna@rambler.ru

Background. Progressive muscular dystrophies (PMD) are a group of genetically heterogeneous diseases that manifest in the age range from early childhood to adulthood. Depending on the predominant topography of the muscular lesion, there are: limb-girdle, distal, oculopharyngeal, facial-shoulder-scapular-peroneal variants of PMD.

Aim. Creation of algorithms for the differential diagnosis of PMD with multiple topography of muscle lesions.

Materials and methods. We observed 192 patients aged 1.5 to 66 years with PMD with a debut after a period of normal motor development. The diagnosis was established on the basis of genealogical analysis, neurological examination, assessment of non-muscular manifestations, results of instrumental, biochemical molecular genetic studies.

Results. Four groups of patients were identified, differing in the topography of muscle damage and 19 genetic variants of PMD were diagnosed. An algorithm for diagnosing PMD that manifest after a period of normal motor development is proposed, which is based on the frequency of occurrence of individual genetic variants and their proportion in the analyzed sample, the presence of major mutations in causal genes, the features of phenotypic characteristics, the gender of the patient and the possibility of conducting etiopathogenetic therapy developed by for some genetic variants.

Conclusion. The use of the proposed algorithm in clinical practice can significantly reduce the economic and time costs for confirmatory molecular genetic diagnosis, and promptly recommend etiopathogenetic therapy for some genetic variants of this group of diseases.

Keywords: diagnostic algorithm, progressive muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, oculopharyngeal muscular dystrophy, facial-shoulder-scapular-peroneal muscular dystrophy, distal myopathy, Duchenne/Becker myodystrophy

For citation: Sharkova I.V., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics and an algorithm for the differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):44–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51

Введение

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, сопровождающихся первичным поражением мышц, их слабостью различной степени тяжести и распределения, повышением уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови в большинстве случаев. В зависимости от возраста дебюта первых симптомов выделяют врожденные мышечные дистрофии, структурные миопатии и ПМД, возникающие в период от раннего детского до взрослого возраста [1–3].

В настоящее время описано несколько десятков генетических вариантов ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным и материнским типами наследования. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют поясно-конечностные, дистальные, окулофарингеальные, лице-плече-лопаточно-перонеальные варианты ПМД [4].

Наиболее широко представлены поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД), обусловленные мутациями более чем в 30 генах. В каждой из прочих групп ПМД описано не менее 10 генетических вариантов с разным возрастом дебюта и типом наследования [4]. Белковые продукты этих генов участвуют в реализации мышечного сокращения, что приводит к значительному сходству клинических проявлений различных генетических вариантов ПМД [1, 5]. Это затрудняет их дифференциацию на клиническом уровне и требует использования высокочувствительных молекулярно-генетических методов диагностики для выявления этиологической причины и проведения профилактических мероприятий в отягощенной семье. По этой причине

актуально создание алгоритмов дифференциальной диагностики, в основу которых могут быть положены данные генеалогического анализа, частоты встречаемости отдельных генетических вариантов, наличие мажорных мутаций в генах, ответственных за их возникновение и особенности клинических проявлений.

Создание подобных алгоритмов позволяет оптимизировать процесс диагностического поиска, сократить временные и финансовые затраты на проведение дорогостоящих методов молекулярно-генетического анализа и повышает эффективность медико-генетического консультирования отягощенных семей.

Целью настоящей работы явилось создание алгоритмов дифференциальной диагностики ПМД с различной топографией мышечного поражения, дебютирующих после периода нормального моторного развития.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование выборки из 192 (98 (51 %) мужского и 94 (49 %) женского пола) пациентов в возрасте от 1,5 до 66 лет с ПМД, манифестирующей после периода нормального моторного развития.

Клинико-генеалогическое обследование включало сбор генеалогических и анамнестических данных, неврологический осмотр по общепринятой в клинической нейромиологии методике, оценку немускульных проявлений (состояние опорно-двигательного аппарата, зрения, внутренних органов, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), оценку представленных результатов 16 инструментальных методов обследования (электронейромиография, электрокардиография, эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, транскраниальная магнитная стимуляция, исследования соматосенсорных, слуховых и зрительных вызванных

потенциалов, электроретинография, ультразвуковое исследование мышц и нервов, щитовидной железы, внутренних органов, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, мышц), показателей биохимического анализа (уровень лактата натощак и через 40 мин после нагрузки глюкозой, активность сывороточной КФК, трансаминаз, кислой мальтазы). Диагностика ПМД проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных болезней [6].

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с использованием прямых методов ДНК-анализа отдельных генов (МЛРА, полимеразная цепная реакция, ПДАФ-анализ), массового параллельного секвенирования (МПС) на разных платформах, прямого секвенирования по Сэнгеру, определения числа повторов *D4Z4* хромосомы 4, поиска крупных единичных делеций и частых точковых мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), хромосомного микроматричного анализа.

От всех пациентов (либо их родителей или законных представителей) получено информированное согласие на проведение исследования и представление результатов обследования, за исключением случаев анализа архивного материала.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования диагностировано 19 генетических вариантов и выделено 4 подгруппы пациентов, различающихся по топографии поражения: с преимущественным вовлечением поясно-конечностных мышц, дистальных мышц конечностей, окулофарингеальных и лице-плече-лопаточно-перонеальных групп мышц (рис. 1).



Рис. 1. Доли 4 групп прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в анализируемой выборке российских больных

Fig. 1. Proportions of four groups of progressive muscular dystrophies manifesting after a period of normal motor development in the analyzed sample of Russian patients

У 77,6 % (149/192) больных выявлены признаки ПДМ с преимущественным поражением проксимальных отделов и поясов конечностей, причем в 92 % (137/149) случаев к развитию болезни приводили мутации в 4 генах: *CAPN3* (51/149), *FKRP* (25/149), *SGCA* (16/149) и *DMD* (45/149), ответственных за развитие ПКМД P1/2A, ПКМД P9/2I, ПКМД P3/2D и миодистрофии Дюшенна/Беккера (МДД/Б) соответственно. В 6,3 % (12/192) случаев пациенты имели лице-плече-лопаточно-перонеальную локализацию патологического процесса, обусловленного уменьшением длины макросателлитных повторов *D4Z4* на хромосоме 4, что является причиной развития миодистрофии Ландузи–Дежерина 1-го типа (МДЛД-1). Окулофарингеальная локализация патологического процесса установлена в 8,8 % (17/192) случаев, причем у 35,3 % (6/17) пациентов с окулофарингеальной мышечной дистрофией выявлены изменения мтДНК. Преимущественное поражение дистальных групп мышц обнаружено у 7,3 % (14/192) больных, причем в 85,7 % (12/14) случаев идентифицированы мутации в 2 генах: *GNE* и *DYSF*, приводящие к развитию дистальной миопатии Нонака и миопатии Миоши 1-го типа.

В группе ПКМД преобладали пациенты с аутосомно-рецессивными ПКМД (63,7 % (95/149)), представленными в 96,8 % (92/95) случаев 3 генетическими вариантами, обусловленными мутациями в генах *CAPN3* (55,4 %; 51/92), *FKRP* (27,2 %; 25/92) и *SGCA* (17,4 %; 16/92), ответственных за развитие ПКМД P1/2A, ПКМД P9/2I и ПКМД P3/2D соответственно. Кроме того, для каждого типа миопатии обнаружены частые замены:

- в группе ПКМД P1/2A выявлены 2 мажорные мутации: с.550delA (p.Thr184ArgfsX36), которая была идентифицирована хотя бы на 1 хромосоме у 80 % пациентов с этим генетическим вариантом, и с.598_612del (p.Phe200_Leu204del);
- в группе ПКМД P9/2I мутация с.826C>A (p.Leu276Ile) встречалась в гомозиготном состоянии у половины больных;
- в группе ПКМД P3/2D наиболее часто диагностировались замены с.229C>T (p.Arg77Cys), которая считается самой распространенной в мире, и с.271G>A (p.Gly91Ser).

Полученные данные согласуются с результатами популяционных исследований [7–20].

Таким образом, при уточнении причины возникновения аутосомно-рецессивных ПКМД МПС по панели ПКМД следует назначать лишь после получения отрицательного результата при тестировании частых мутаций в генах *CAPN3*, *FKRP* и *SGCA*.

В 30,9 % (46/149) случаев в группе ПКМД установлен рецессивный X-сцепленный тип наследования, в 97,8 % случаев связанный с мутациями в гене *DMD*, ответственными за развитие МДД/Б. При этом в 71,1 % случаев заболевание было обусловлено крупными перестройками в гене дистрофина, из которых 57,8 % составили делеции и 13,3 % – дупликации. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей,

свидетельствующими, что большие делеции являются наиболее частым типом мутаций при дистрофинопатиях [21–24].

Таким образом, при уточнении причины возникновения ПКМД у мальчиков МПС по панели ПКМД следует назначать лишь после получения отрицательного результата при тестировании крупных перестроек гена *DMD*.

С учетом потребности в наиболее быстром уточнении причины развития заболевания для проведения возможной этиопатогенетической терапии, разработанной для некоторых генетических вариантов, нами предпринята попытка выявления ядра клинических признаков, характерных для распространенных генетических вариантов ПКМД с рецессивным типом наследования: ПКМД P1/2A, ПКМД P3/2D, ПКМД P9/2I и МДД/Б. Для статистической обработки полученных данных пациентов этих 4 групп использовались пакеты программ Statistica 10.0 и GraphPad Prism 6.0. Сравнение фенотипов проводилось по количественному признаку «концентрация КФК» и 36 фенотипическим характеристикам (отобранным на основе анализа данных осмотра пациентов, из источников литературы и базы ОММ). Анализ качественных признаков в изучаемых группах ПКМД осуществлялся с использованием нулевой гипотезы при отсутствии различий, которую проверяли с помощью точного критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$ принят достаточным для признания различий достоверными). При сравнении по количественному признаку применялись непараметрические критерии Краскела–Уоллиса для анализа множественных различий и Манна–Уитни–Уилкоксона для парных сравнений. Однако на основании проведенного исследования частот встречаемости клинических признаков показано отсутствие специфического симптомокомплекса, позволяющего проводить дифференциацию этих генетических вариантов только на клиническом уровне, поскольку большинство анализируемых фенотипических проявлений в группах отличались лишь частотой встречаемости. По значениям уровня КФК были выявлены статистически значимые различия между группами ПКМД P1/2A и МДД/Б, ПКМД P9/2I и МДД/Б. Показано, что по мере увеличения возраста пациента и прогрессирующей гибели мышечных волокон отмечается снижение уровня активности фермента, что не позволяет использовать данный показатель в качестве диагностического маркера конкретного генетического варианта ПКМД, что совпадает с данными литературы [25–28].

При выполнении дифференциальной диагностики в группе ПКМД следует учитывать возможность проведения ферментной заместительной терапии болезни Помпе, обусловленной мутациями гена *GAA*. Этот генетический вариант гликогеноза связан с возникновением дефицита фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) в лизосомах, что приводит к

избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры в том числе и в скелетных мышцах и к развитию прогрессирующей мышечной слабости с преимущественным поражением мышц проксимальных отделов и поясов конечностей [29].

Таким образом, при формировании алгоритма диагностики ПКМД и выборе метода молекулярно-генетического исследования можно ориентироваться на доли генетических вариантов в структуре анализируемой группы, наличие частых мутаций, пол больного и возможность проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для отдельных генетических вариантов.

В анализируемой группе пациентов с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей заболевание дебютировало с жалоб на похудание голени, слабость стоп, трудность ходьбы на носках. В 85,7 % (12/14) случаев с течением времени присоединялись слабость проксимальных отделов ног и мышц тазового пояса и трудность ходьбы на пятках. Уровень активности КФК колебался в широком диапазоне от нормальных значений до значительного повышения в 50–100 раз у пациентов с ПМД, обусловленной мутациями в гене *DYSF*. У 63,3 % (9/14) пациентов этой группы выявлены мутации в гене *GNE*, приводящие к развитию дистальной миопатии Нонака, клиническими характеристиками которой (как и по данным других исследователей) являлись незначительное повышение уровня активности сывороточной КФК и минимальная заинтересованность четырехглавой мышцы бедра даже на поздних стадиях заболевания [30–34]. Наличие таких фенотипических особенностей может в значительной степени облегчить работу биоинформатика при обработке данных, полученных при секвенировании экзома, но не позволяет рекомендовать таргетное тестирование этих генов.

При формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей и выборе метода молекулярно-генетического исследования следует сразу рекомендовать проведение МПС экзома или генома.

В группе пациентов с преимущественным поражением лице-плече-лопаточно-перонеальных мышц у всех была диагностирована МДЛД-1, обусловленная уменьшением длины макросателлитных повторов *D4Z4* на хромосоме 4. Независимо от возраста манифестации и длительности течения болезни у 75 % пациентов уровень активности сывороточной КФК находился в пределах 241–463 Ед/л. Кроме того, фенотипической особенностью группы оказалась асимметрия поражения, различная степень выраженности которой отмечена у 100 % обследованных пациентов, что было выше, чем по данным литературы (72–85 %) [35, 36].

При формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением лице-плече-лопаточно-перонеальных мышц молекулярно-генетическое исследование следует начинать с тестирования длины массива *D4Z4* на хромосоме 4.

В группе пациентов с преимущественным поражением окулофарингеальных групп мышц в 35,3 % случаев диагностированы мутации мтДНК, из них в 29,4 % случаев выявлена крупная перестройка в регионе m.6380–m.16567 (del4977) и в 5,9 % – точечная замена m.3243A>G. В остальных 64,7 % случаев выявлены мутации в 3 ядерных генах: *POLG*, *TWINK*, *PABPN1*. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о том, что самыми частыми причинами возникновения окулофарингеальной мышечной дистрофии являются мутации, нарушающие функционирование ДНК митохондрий [37–40]. У всех пациентов этой группы заболевание манифестировало со слабости круговой мышцы глаз. По мере прогрессирования в большинстве случаев присоединялась слабость не только мышц глотки, но и проксимальных отделов конечностей; присоединялись и такие немускульные симптомы, как нистагм и/или атаксия. У 66,7 % (4/6) пациентов с мутациями в митохондриальном геноме выявлено повышение уровня лактата до 2,3–2,5 ммоль/л (норма 1,8–2,2 ммоль/л) в сыворотке крови через 40 мин после нагрузки глюкозой.

Таким образом, при формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением окулофарингеальных мышц при дифференциальной диагностике и планировании этапов клинико-молекулярно-генетического исследования рекомендуется учитывать распространенность патологического процесса и показатели уровня лактата в плазме крови через 40 мин после нагрузки глюкозой.

Выводы

На основании полученных результатов обследования обширной выборки больных ПМД с использованием современных методов клинико-параclinical и молекулярно-генетической диагностики, направленной на оптимизацию поиска этиологического фактора отдельного генетического варианта, предложен алгоритм дифференциальной диагностики ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в зависимости от топографии преимущественного поражения мышц (рис. 2).

В основу алгоритма положены частоты встречаемости отдельных генетических вариантов и их долевая пред-

ставленность в анализируемой выборке, наличие в их структуре мажорных мутаций, особенности фенотипических характеристик, пол больного и возможность проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для отдельных генетических вариантов.

Так, при преимущественном поражении мышц проксимальных отделов и поясов конечностей у больных женского пола диагностический поиск следует начинать с одновременного анализа частых мутаций в генах *CAPN3*, *FKRP*, *SGCA* и определения уровня активности кислой мальтазы, а у больных мужского пола – с анализа делеций и дупликаций в гене *DMD*. При отрицательном результате или при преимущественном поражении дистальных групп мышц у больных обоего пола диагностический поиск следует проводить на основании использования различных платформ МПС.

При сочетании изменений мышц лица, лопаток, плеча и/или передней поверхности голени в первую очередь необходимо определить количество макросателлитных *D4Z4* повторов на хромосоме 4 и исключить наличие МДЛД-1. При нормальных значениях числа повторов (>11) следует рекомендовать проведение секвенирования нового поколения.

При наличии наружной офтальмоплегии поиск этиологического фактора следует начинать с анализа показателей уровня лактата в сыворотке крови натощак и через 40 мин после нагрузки глюкозой. При его повышении рекомендуется проведение первичной диагностики митохондриальной патологии путем исследования крупных перестроек, тестирования частых мутаций в мтДНК и в ядерных генах, участвующих в обеспечении матричных процессов в ДНК митохондрий. При изолированной слабости окулофарингеальных групп мышц с поздним дебютом и нормальных показателях уровня лактата в сыворотке крови диагностику следует начинать с анализа мутаций в гене *PABPN1* методом прямого автоматического секвенирования.

Использование предложенного алгоритма в практической работе врача позволяет оптимизировать процесс диагностики определенного генетического варианта и спланировать профилактические мероприятия в отягощенных семьях с использованием самых современных методов обследования.

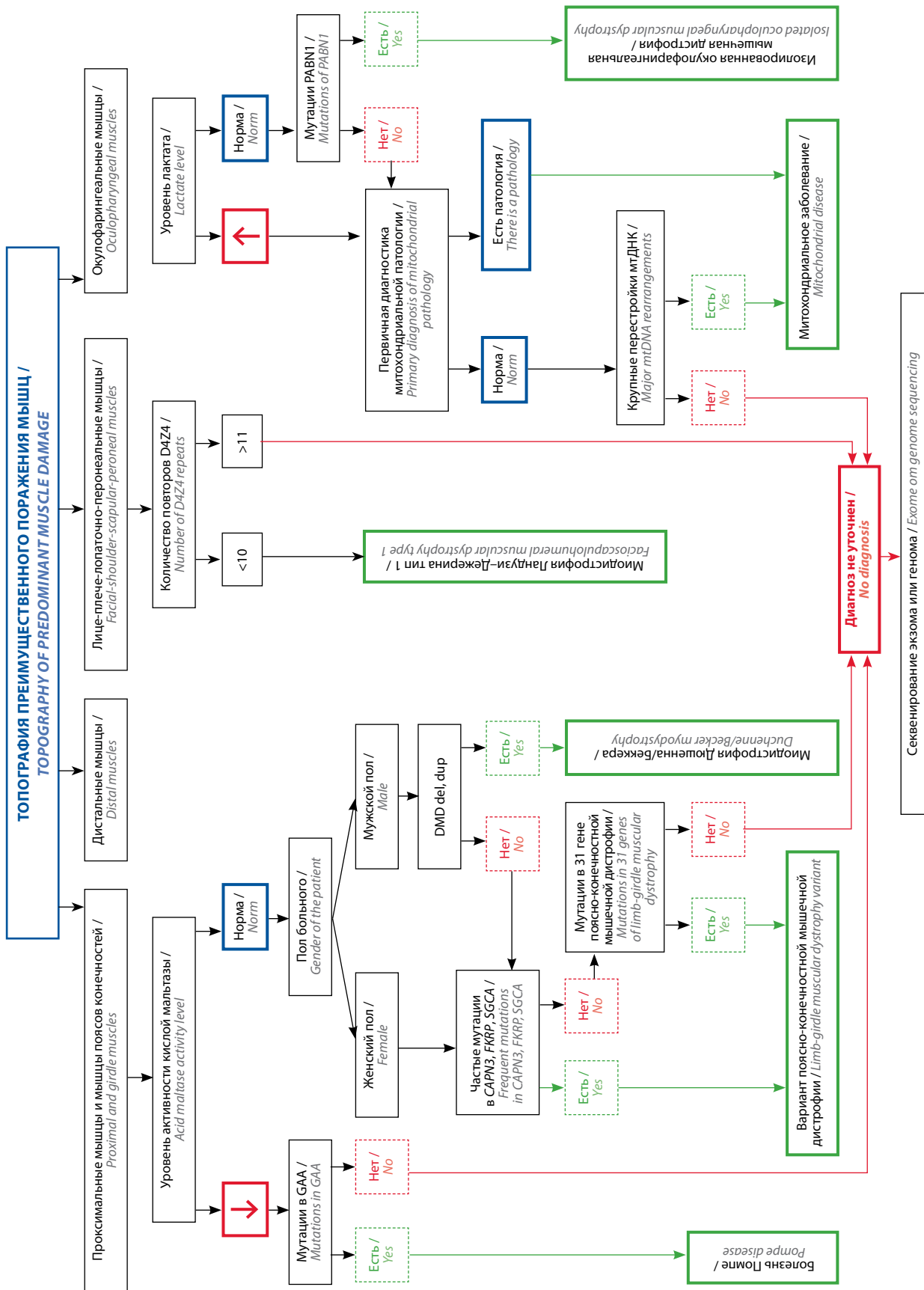


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной клинико-молекулярно-генетической диагностики миопатий, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в зависимости от топографии преимущественного поражения мышц

Fig. 2. Algorithm for differential clinical-molecular-genetic diagnosis of myopathies that manifest after a period of normal motor development, depending on the topography of predominant muscle damage

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Emery A.E.H. Seminar: The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;359(9307):687–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7
- Sewry C.A. Pathological defects in congenital myopathies. *Cell Motil* 2008;29:231–8. DOI: 10.1007/s10974-008-9155-8
- Schorling D., Kirschner J., Bonnemann C.G. Congenital muscular dystrophies and myopathies: an overview and update. *Neuropediatrics* 2017;48(4):247–61. DOI: 10.1055/s-0037-1604154
- Muscular dystrophy syndromes. Available at: <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>.
- Anderson L.V., Harrison R.M., Pogue R. et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Disord* 2000;10(8):553–55. DOI: 10.1016/S0960-8966(00)00143-7
- Bushby K.M. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995(5):71–4. DOI: 10.1016/0960-8966(93)00066-g
- Carrie A., Piccolo F., Leturcq F. et al. Mutational diversity and hot spots in the alpha-sarcoglycan gene in autosomal recessive muscular dystrophy (LGMD2D). *J Med Genet* 1997;34:470–5. DOI: 10.1136/jmg.34.6.470
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(9):1735–47. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735
- Pogoda T.V., Krakhmaleva I.N., Lipatova N.A. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mutat* 2000;15(3):295. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<0.co;2-8
- Brockington M., Blake D.J., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin $\alpha 2$ deficiency and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Gen* 2001;69(6):1198–209. DOI: 10.1086/324412
- De Paula F., Vainzof M., Passos Bueno M.R. et al. Clinical variability in calpainopathy – what makes the difference? *Eur J Hum Genet* 2002;10:825–32. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200888
- Poppe M., Cree L., Bourke J. et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003;60(8):1246–51. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058902.88181.3d
- Moreira E.S., Vainzof M., Suzuki O.T. et al. Genotype-phenotype correlations in 35 Brazilian families with sarcoglycanopathies including the description of three novel mutations. *J Med Genet* 2003;40(2):12–20. DOI: 10.1136/jmg.40.2.e12
- Canki-Klain N., Milic A., Kovac B. Prevalence of the 550delA mutation in calpainopathy (LGMD 2A) in Croatia. *Am J Med Genet* 2004;125(2):152–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.20408
- Walter M.C. *FKRP* (826C>A) frequently causes limb-girdle muscular dystrophy in German patients. *J Med Gen* 2004;41(4):e50. DOI: 10.1136/jmg.2003.013953
- Hackman P., Juvonen V., Sarparanta J. et al. Enrichment of the R77C alpha-sarcoglycan gene mutation in Finnish LGMD2D patients. *Muscle Nerve* 2005;31(2):199–204. DOI: 10.1002/mus.20267
- Balci B., Aurino S., Haliloglu G. et al. Calpain-3 mutations in Turkey. *Eur J Pediatr* 2006;165(5):293–8. DOI: 10.1007/s00431-005-0046-3
- Mercuri E., Topaloglu H., Brockington M. et al. Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and *FKRP* gene mutations. *Arch Neurol* 2006;63:251–7. DOI: 10.1001/archneur.63.2.251
- Sveen M.L., Schwartz M., Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59: 808–15. DOI: 10.1002/ana.20824
- Рыжкова О.П., Билева Д.С., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии 2А типа. *Медицинская генетика* 2010;9(11):3–10.
- Ryzhkova O.P., Bileva D.S., Dadaly E.L. et al. Clinical and genetic characteristics of limb girdle muscular dystrophy type 2a. *Meditinskaya Genetika = Medical Genetics* 2010;9(11):3–10. (In Russ.)
- Trevisan C.P., Pastorello E., Tomelleri G. et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: A model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009. DOI: 10.1002/humu
- Nallamilli B.R., Ankala A., Hegde M. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Protocol Hum Genet* 2014;83(9):1–29. DOI: 10.1002/0471142905.hg0925s83
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Kumar S.H., Athimoolam K., Suraj M. et al. Comprehensive genetic analysis of 961 unrelated Duchenne muscular dystrophy patients: focus on diagnosis, prevention and therapeutic possibilities. *PLoS One* 2020;15(6):e0232654. DOI: 10.1371/journal.pone.0232654
- Rosalki S.B. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med* 1989;9(4):767–81.
- Zatz M., Rapaport D., Vainzof M. et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991;102(2):190–6. DOI: 10.1016/0022-510x(91)90068-i
- Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Рыжкова О.П., Евдокименков В.Н. Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(2):39–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-49
- Sharkova I.V., Dadali E.L., Ryzhkova O.P., Evdokimenkov V.N. Comparative analysis of features phenotype limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2I types. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2013;(2):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-49
- Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Угаров И.В. и др. Сравнительный анализ особенностей фенотипов двух распространенных генетических вариантов поясно-конечностной мышечной дистрофии. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(3):42–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-48
- Sharkova I.V., Dadali E.L., Ugarov I.V. et al. Comparative analysis of phenotypic traits in two common genetic variants of limb-girdle muscular dystrophy. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(3):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-48
- Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11
- Nikitin S.S., Kutsev S.I., Basargina E.N. et al. Clinical practice guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1): 11–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11
- 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
- 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
- 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
33. 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.0000000000000308
 34. 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
 35. Upadhyaya M., Cooper D.N. *Facioscapulohumeral muscular dystrophy: clinical medicine and molecular cell biology*. Garland Science/BIOS Scientific, Abingdon Google Scholar 2004. DOI: 10.3109/9780203997352.086
 36. Nikolic A., Ricci G., Sera F. et al. Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1–3 *D4Z4* reduced alleles: experience of the FSHD Italian National Registry. *BMJ* 2016;6:e007798. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007798
 37. Fratton C., Gorman G.S., Stewart J.D. et al. The clinical, histochemical, and molecular spectrum of PEO1 (Twinkle)-linked adPEO. *Neurology* 2010;74(20):1619–26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181df099f
 38. Tang S., Wang J., Lee N.-C. et al. Mitochondrial DNA polymerase mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. *J Med Genet* 2011;48(10):669–81. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100222
 39. Orsucci D., Angelini C., Bertini E. et al. Revisiting mitochondrial ocular myopathies: a study from the Italian Network. *J Neurol* 2017;264(8):1777–84. DOI: 10.1007/s00415-017-8567-z
 40. Rodriguez-Lopez D., Garcia-Cardaba L.M., Blazquez A. et al. Clinical, pathological and genetic spectrum in 89 cases of mitochondrial progressive external ophthalmoplegia. *J Med Genet* 2020;57:643–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106649

Вклад авторов

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, разработка концепции исследования, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova, E.L. Dadali: study design development, development of the research concept, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (протокол № 2021-3 от 12.03.2021). Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Medical Genetics (protocol No. 2021-3 dated 12.03.2021). Legal representatives of patients signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patients' anonymized data.