ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК 616.8-009.1-053.1-08

На правах рукописи

ГАНИЗОДА МАНИЖА ТЕМУР

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности

3.1.11. Неврология

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

Душанбе - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВАХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 26

1.1.1. Эпидемиология и распространённость наследственных нервно-мышечных заболеваний в различных популяциях мира и особенности их изучения в Республике Таджикистан 29

1.1.2. Клиническая вариабельность и генетическая гетерогенность наследственных нервно-мышечных заболеваний 34

1.2. Современные подходы к диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний 41

1.2.2. Значение электрофизиологических исследований и биохимических маркеров мышечного повреждения в диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний 50

1.2.3. Современные возможности молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний с использованием MLPA, NGS и методов секвенирования 51

1.2.4. Современные терапевтические стратегии и перспективы персонализированного лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний на основе молекулярно-генетических подходов..... 56

1.3.1. Генотип-фенотипические корреляции и их значение в прогнозировании течения наследственных нервно-мышечных заболеваний 65

1.3.2. Роль клинико-генетического подхода в выявлении редких и новых вариантов наследственных нервно-мышечных заболеваний 70

1.3.3. Значение изучения отдельных популяций для формирования генетических регистров и развития персонализированной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний 72

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 77

2.1. Дизайн исследования, характеристика обследованных пациентов и критерии формирования исследуемой группы.....77

2.1.1. Формирование исследуемой группы и клиническая характеристика обследованных пациентов 78

2.1.2. Критерии включения и исключения пациентов 80

2.2. Методы клинико-генетического обследования 81
2.2.1. Сбор и анализ семейного анамнеза: генеалогический метод 81
2.2.2. Клиническая оценка неврологического статуса и функциональных нарушений 82
2.2.3. Методы дифференциации миопатического и нейрогенного вариантов поражения при наследственных нервно-мышечных заболеваниях 84
2.2.4. Фенотипическая классификация наследственных нервно-мышечных заболеваний 85
2.3. Методы инструментальной и лабораторной диагностики 86
2.3.1. Электрофизиологические методы: электронейромиография и игольчатая электромиография..... 86
2.3.2. Биохимические методы исследования и оценка лабораторных маркеров мышечного повреждения при наследственных нервно-мышечных заболеваниях 88
2.4. Методы молекулярно-генетического исследования 90
2.5. Методы оценки мультисистемных проявлений и факторов тяжести клинического течения наследственных нервно-мышечных заболеваний 92
2.6. Статистическая обработка результатов исследования 93
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 96
3.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика обследованных пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеванияями 96
3.1.1. Структура наследственных нервно-мышечных заболеваний и распределение пациентов по основным нозологическим формам заболевания 97
3.1.2. Возраст клинической манифестации различных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний 98
3.1.3. Половая характеристика пациентов и особенности распределения наследственных нервно-мышечных заболеваний в зависимости от нозологической формы 102
3.1.4. Особенности распространения наследственных нервно-мышечных заболеваний среди городского и сельского населения страны..... 104

3.2. Семейная отягощённость, генеалогический анализ и особенности наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний.....107
3.2.1. Анализ семейных случаев и структуры наследственной отягощённости у пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями 108
3.2.2. Роль кровнородственных браков и популяционно-демографических факторов в формировании наследственных нервно-мышечныз заболеваний.....111
3.2.3. Распределение аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного и Х-сцепленных вариантов наследования 113
3.2.4. Особенности наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний с учётом этногеографических факторов.....115
3.3. Клинический спектр и фенотипическая вариабельность основных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний 118
3.3.1. Клинико-фенотипические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий.....118
3.3.2. Особенности клинического течения и фенотипическая характеристика наследственных моторно-сенсорных нейропатий..... 120
3.3.3. Возрастные и клинические особенности течения спинальной мышечной атрофии..... 122
3.3.4. Клинический полиморфизм миотонических синдромов..... 123
3.4. Клинические факторы, определяющие тяжесть и прогрессирование наследственных нервно-мышечных заболеваний 126
3.4.1. Характер распределения мышечной слабости и степень нарушения двигательных функций..... 126
3.4.2. Возраст дебюта заболевания и его влияние на скорость прогрессирования наследственных нервно-мышечных заболеваний 128
3.4.3. Функциональное состояние пациентов и степень ограничения повседневной активности..... 130
3.4.4. Клинические предикторы неблагоприятного течения наследственных нервно-мышечных заболеваний..... 131
ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ННМЗ 136

4.1. Электрофизиологические особенности различных фенотипических вариантов наследственных нервно-мышечные заболеваний 136
4.1.1. Характеристика миопатического типа поражения при прогрессирующих мышечных дистрофиях 138
4.1.2. Электрофизиологические особенности наследственных моторно-сенсорных нейропатий и спинальных мышечных атрофий 141
4.1.3. Особенности электрофизиологических изменений при миотонических синдромах и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи 144
4.1.4. Диагностическое значение электронейромиографии и игольчатой электромиографии в фенотипической стратификации наследственных нервно-мышечных заболеваний 145
4.2. Биохимические маркеры мышечного повреждения и их диагностическая значимость.....147
4.2.1. Уровень креатинфосфокиназы при различных формах наследственных нервно-мышечных заболеваний 147
4.2.2. Особенности изменения лактатдегидрогеназы и дополнительных ферментативных показателей.....149
4.2.3. Связь биохимических показателей с клинической выраженностью заболевания 150
4.3. Мультисистемные проявления и осложнения наследственных нервно-мышечных заболеваний 152
4.3.1. Кардиологические нарушения у пациентов с различными формами наследственных нервно-мышечных заболеваний 152
4.3.2. Нарушения дыхательной функции и их связь с прогрессированием заболевания 153
4.3.3. Контрактуры и деформации опорно-двигательного аппарата 155
4.3.4. Комплексная оценка факторов, влияющих на функциональное состояние пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями 156
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ННМЗ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 160
5.1. Общая характеристика результатов молекулярно-генетического исследования 160

5.1.1. Общая структура выявленных генетических вариантов..... 162
5.1.2. Характеристика выявленных молекулярных изменений..... 163
5.1.3. Клиническая значимость результатов молекулярно-генетического исследования..... 165
5.2.2. Молекулярно-генетическая характеристика наследственных моторно-сенсорных нейропатий..... 169
5.2.3. Молекулярно-генетическая характеристика спинальных мышечных атрофий 171
5.2.4. Молекулярно-генетическая характеристика миотонических синдромов и наследственных нарушений нервно-мышечной передачи..... 173
5.3. Клиническое значение генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях 174
5.3.1. Связь генотипа с клиническими особенностями наследственных нервно-мышечных заболеваний 175
5.3.2. Связь молекулярно-генетических изменений с биохимическими маркерами 177
5.3.3. Прогностическое значение генотип-фенотипических взаимосвязей 178
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ННМЗ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН И ИХ НАУЧНОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 180
6.1. Научная интерпретация клинико-молекулярно-генетической структуры ННМЗ 181
6.1.1. Структура наследственных нервно-мышечных заболеваний как отражение особенностей специализированной неврологической помощи в Республике Таджикистан..... 182
6.2.1. Молекулярная верификация как основа современной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний 186
6.2.2. Клиническая интерпретация патогенных вариантов как основа принятия диагностических решений..... 188
6.2.3. Молекулярно-генетические результаты как основа персонализированного ведения пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями..... 190

6.3. Генотип-фенотипические взаимосвязи как основа современной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний 192
6.3.1. Фенотипическое сходство при различных молекулярно-генетических причинах заболевания 194
6.3.2. Фенотипическая вариабельность при одинаковом патогенном варианте ... 198
6.3.3. Клиническое значение генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях 201
6.4. Практическое значение результатов исследования и перспективы развития молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Таджикистан 206
6.4.1. Значение результатов исследования для клинической практики 206
6.4.2. Значение результатов исследования для медико-генетического консультирования и семейного наблюдения 212
6.4.3. Практическое внедрение результатов исследования в систему здравоохранения Республики Таджикистан 215
ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 220
ВЫВОДЫ .....**Ошибка! Закладка не определена.**
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 265
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 268
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ 301
ПРИЛОЖЕНИЯ 307

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД - аутосомно-доминантный тип наследования

АР - аутосомно-рецессивный тип наследования

ВМ - врождённые миопатии

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МГК - медико-генетическое консультирование

ММ - митохондриальные миопатии

Мс - миотонические синдромы

НЗНС - наследственные заболевания нервной системы

НМ - наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (наследственные миастении)

НМСН - наследственные моторно-сенсорные нейропатии

ННМЗ - наследственные нервно-мышечные заболевания

ПМД - прогрессирующие мышечные дистрофии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РТ - Республика Таджикистан

СМА - спинальная мышечная атрофия

ЭМГ - электромиография

ЭНМГ - электронейромиография

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) - Американская коллегия медицинской генетики и геномики

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) - мультиплексная лигазно-зависимая амплификация зондов

NGS (Next Generation Sequencing) - секвенирование нового поколения

WES (Whole Exome Sequencing) - полноэкзомное секвенирование

CAPN3 - ген кальпаина-3

CLCN1 - ген потенциалзависимого хлорного канала скелетных мышц

DMD - ген дистрофина

GAA - ген кислой α-глюкозидазы

PMP22 - ген периферического миелинового белка 22

SCN4A - ген α-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала скелетных мышц

SMN1 - ген выживаемости мотонейрона 1

SMN2 - ген выживаемости мотонейрона 2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Наследственные нервно-мышечные заболевания характеризуются значительной клинической и генетической неоднородностью. С. Н. Иллариошкин и соавт. отмечают, что «В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль генетических факторов в развитии заболеваний нервной системы. Генетика не только определяет риск манифестации разнообразной менделевской и мультифакторной неврологической патологии, но и помогает в раскрытии молекулярных основ патологического процесса, а также вносит ключевой вклад в систематизацию наследственных болезней и синдромов» [32, с. 8]. При этом: «На протяжении длительного времени важность своевременной, возможно более ранней молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний нервной системы недооценивалась, что в основном было связано с отсутствием эффективных методов нозомодифицирующей терапии при большинстве нозологических форм. Ситуация стала постепенно меняться по мере понимания важности молекулярной верификации генетически обусловленных заболеваний нервной системы» [32, с. 8]. Согласно оценке D. Esteller «Внедрение секвенирования нового поколения (NGS) позволило поставить генетический диагноз многим пациентам и расширило список генов, вызывающих дНМН, который включает более 30 генов. Однако только у 15–32% пациентов с синдромным диагнозом dHMN подтвержден генетический диагноз, что предполагает наличие новых генов, вызывающих это заболевание» [149, с. 19]. Также авторы отмечают, что: «В других случаях ведущим признаком является моторная нейропатия, но она связана с другими неврологическими симптомами, такими как глухота, атаксия или атрофия зрительного нерва. Эти клинические признаки могут быть полезны для определения как синдромной, так и генетической диагностики дистальных миопатий головного мозга, однако у большинства пациентов наблюдается изолированная дистальная мышечная слабость и атрофия нижних конечностей, что расширяет дифференциальный диагноз» [149, с. 19].

Клиническая диагностика ННМЗ осложняется сходством начальных проявлений различных заболеваний. Е.А. Фонова и соавторы подчеркивают: «Секвенирование нового поколения (NGS) - эффективная и экономически выгодная стратегия для ускорения диагностики пациентов. Однако диагностическая ценность проведения и назначения полноэкзомного или полногеномного секвенирования во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетентности врача. Наследственные нервно-мышечные заболевания имеют схожие начальные симптомы, и молекулярно-генетическая диагностика позволяет точно определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282]. «Неспецифичность нейрофизиологических изменений обусловливает необходимость выделения четких маркеров» [21, с. 52].

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии представляют собой «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов. Молекулярную причину заболевания удалось установить у 41% обследованных пациентов» [82, с. 12]. Значимость расширенного генетического исследования авторы характеризуют следующим образом: «экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26].

А.В. Диль и соавторы указывают, что «На сегодняшний день недостаточно данных о распространенности того или иного типа потери SMN1. Однако разные виды мутаций могут оказывать различное влияние на клиническую картину и эффективность терапии. Более глубокое изучение строения генов позволит определить предикторы ответа на терапию и приблизиться к пониманию причин нестабильности региона SMN» [23, с. 36]. В работе H.-W. Hsueh и соавторов подчеркивается: «Применение генетической панели необходимо, однако

качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2583].

Отмечается, что «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582].

Отечественные авторы сообщают: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. При этом: «Преобладала конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94]. «В данной работе представлены результаты исследования наследственных болезней нервной системы (НБНС) на территории Гиссарского района Таджикистана» [61, с. 94].

Е. А. Фонова и соавторы подчеркивают сложность диагностики этих заболеваний: «Проблема диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в практике врачей различных специальностей» [75, с. 282]. H.-W. Hsueh и соавторов, подчеркивают: «Панель генов необходима, однако качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима. Применение NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2582]. Комплексное клинико-генетическое исследование позволит уточнить структуру ННМЗ, охарактеризовать выявленные генетические варианты и оценить взаимосвязь генотипа и фенотипа в таджикской популяции.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. А. Фонова и соавт. обращают внимание на одну из основных трудностей клинической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282]. Это затрудняет дифференциальную диагностику и повышает значимость генетического подтверждения. О. А. Щагина и соавт. определяют

НМСН как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают: «Проблема диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в практике врачей-специалистов» [75, с. 282].

Молекулярно-генетические исследования позволяют уточнить механизмы развития отдельных нозологических форм. Е.В. Зинина и соавт. указывают: «Причиной развития МДД/МДБ служат мутации в гене DMD, приводящие к дефициту продукции различных изоформ семейства белка дистрофина» [27, с. 33]. При изучении спинальной мышечной атрофии А.В. Диль и соавт. отмечают: «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5q-СМА) представляет собой одно из наиболее распространенных нервно-мышечных заболеваний, в основе которого лежат аберрации гена SMN1» [23, с. 36].

А. Н. Ахмед и соавторы, исследуя наследственные моторно-сенсорные нейропатии в Пакистане, подчёркивают клиническую и генетическую неоднородность этой группы заболеваний: «Наследственные моторно-сенсорные нейропатии характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью» [90, 1020]. а Р. Кайыржанов и соавторы обращают внимание на недостаточную представленность отдельных регионов в генетических исследованиях: «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Р. А. Рахмонов и соавторы, изучая наследственные болезни нервной системы в Гиссарском районе РТ, указывают: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. Эти данные характеризуют наследственную патологию в обследованной

группе Гиссарского района, но не дают полного представления о клиническом и молекулярно-генетическом разнообразии ННМЗ в таджикской популяции.

Таким образом, основной нерешённой задачей остаётся комплексная характеристика ННМЗ в таджикской популяции, объединяющая клинические проявления, семейный анамнез, электрофизиологические и биохимические показатели с результатами молекулярно-генетического исследования. Именно такой подход позволяет уточнить нозологическую структуру заболеваний, оценить спектр выявляемых генетических вариантов и изучить взаимосвязь генотипа и фенотипа у обследованных пациентов.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационное исследование выполнено на кафедре неврологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и посвящено изучению клинических и молекулярно-генетических особенностей наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции. Молекулярно-генетические исследования проведены в рамках меморандума о сотрудничестве с генетической лабораторией в Лондоне.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской тематики кафедры: «Генетические особенности инсульта и наследственных заболеваний нервной системы на 2018–2024 гг.» и «Двигательные расстройства при неврологических заболеваниях и их коррекция на 2025–2029 гг.». Регистрационный номер НИР: 0116TJ00591.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: изучить клинические и молекулярно-генетические особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции.

Задачи исследования:

1. Изучить семейный анамнез больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями: частоту родственной отягощенности и возможные механизмы наследования.

2. Описать клиническое течение разных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний с учетом первично- и вторично-мышечной патологии.
3. Выяснить, какие молекулярно-генетические механизмы лежат в основе разных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний у обследованных пациентов.
4. Сравнить структуру наследственных нервно-мышечных заболеваний (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных) в городской и сельской популяции Республики Таджикистан.
5. Установить связь между генотипом и фенотипом у пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями.
6. Определить спектр патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, связанных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, и оценить их генотип-фенотипические взаимосвязи.
7. Обобщить клинические, клинико-генеалогические и молекулярно-генетические данные и определить клинико-молекулярно-генетические особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции.

Объект исследования являются ННМЗ у пациентов таджикской популяции, включая ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Выбор объекта обусловлен клиническим и генетическим разнообразием ННМЗ, наличием семейных случаев в РТ и недостатком систематизированных данных об их молекулярно-генетическом спектре с учётом этногеографических особенностей населения.

Предмет исследования составляют клинические фенотипы, типы наследования и выявленные молекулярно-генетические варианты ННМЗ у обследованных пациентов таджикской популяции. Рассматриваются также взаимосвязи генетических находок с проявлениями и течением заболевания.

В рамках исследования рассматриваются особенности распределения различных форм ННМЗ с учётом семейного анамнеза, характера наследования и этногеографических факторов. Особое внимание уделяется анализу патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах DMD, PMP22, SMN1/SMN2, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA и других, а также оценке их связи с возрастом дебюта, тяжестью и особенностями клинического течения заболевания.

Научная новизна исследования. В Республике Таджикистан впервые выполнено клинико-молекулярно-генетическое исследование ННМЗ сразу по нескольким группам: прогрессирующим мышечным дистрофиям, наследственным моторно-сенсорным нейропатиям, спинальным мышечным атрофиям, миотоническим синдромам и наследственным нарушениям нервно-мышечной передачи. Описан спектр найденных генетических вариантов, в том числе редких, и показана генетическая гетерогенность ННМЗ у обследованных представителей таджикской популяции.

Изучена связь генотипа с клиническими проявлениями болезни. Молекулярно-генетические результаты сопоставлены с клиническими данными, и это позволило оценить, насколько варьирует фенотип при разных генетических нарушениях.

Уточнено, что дает диагностике совместное использование клинической картины, семейного анамнеза, электронейромиографии, лабораторных исследований и молекулярно-генетического тестирования у пациентов с ННМЗ.

Описаны семейная агрегация и особенности наследования ННМЗ у обследованных больных.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Теоретическая значимость заключается в расширении представлений о клиническом и молекулярно-генетическом спектре ННМЗ в таджикской популяции. Изучены особенности клинических проявлений, наследования и генетической гетерогенности ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Применение NGS,

MLPA и WES позволило выявить генетические варианты и сопоставить их с клиническими проявлениями НННМЗ.

Практическая значимость состоит в обосновании комплексного диагностического подхода, включающего клиническую оценку, анализ семейного анамнеза, ЭНМГ, биохимические исследования и молекулярно-генетическую верификацию. Полученные данные могут использоваться для совершенствования диагностики НННМЗ и медико-генетического консультирования семей, а также для формирования национального регистра пациентов и дальнейшего изучения клинико-генетических особенностей НННМЗ в РТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что наследственные нервно-мышечные заболевания в таджикской популяции характеризуются выраженной клинической гетерогенностью, проявляющейся разнообразием фенотипических вариантов, различиями возраста дебюта, особенностями клинической манифестации, темпами прогрессирования и структурой основных нозологических форм, что определяет необходимость дифференцированного диагностического подхода.
2. Доказано, что структура наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний в РТ характеризуется преобладанием аутосомно-рецессивных форм, высокой семейной агрегацией и этногеографическими особенностями популяции, определяющими распространённость различных форм наследственной нервно-мышечной патологии и особенности их клинической реализации.
3. Обосновано, что комплексная оценка клинических проявлений, результатов электронейромиографии, игольчатой электромиографии, лабораторных показателей и молекулярно-генетических исследований обеспечивает высокую диагностическую точность при дифференциальной диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний, позволяя объективно разграничивать

миопатические, нейропатические и синаптические варианты поражения нервно-мышечной системы.

4. Впервые установлены особенности молекулярно-генетического спектра наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции, который характеризуется высокой генетической неоднородностью и широким спектром патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах DMD, SMN1/SMN2, PMP22, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA и других, формирующих особенности молекулярной структуры наследственной нервно-мышечной патологии РТ.

5. Доказано, что клиническая реализация наследственных нервно-мышечных заболеваний определяется не только характером патогенного варианта, но и взаимодействием генетических, возрастных, эпигенетических и внешнесредовых факторов. Установлено, что сходные клинические фенотипы могут формироваться при различных молекулярно-генетических механизмах заболевания, тогда как одинаковые патогенные варианты сопровождаются выраженной фенотипической вариабельностью, что обосновывает необходимость обязательной комплексной клинической интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования при диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний.

6. Разработана и научно обоснована концепция комплексной клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний, основанная на последовательной интеграции клинических, клинико-генеалогических, электрофизиологических, лабораторных и молекулярно-генетических данных. В отличие от традиционного синдромологического подхода предложенная концепция рассматривает молекулярную верификацию не как завершающий этап диагностики, а как интегрирующий компонент единой системы клинического анализа, обеспечивающий персонализированную интерпретацию генотип-фенотипических взаимосвязей, повышение эффективности ранней диагностики, совершенствование медико-генетического консультирования и

научное обоснование формирования национального регистра пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в РТ.

Степень достоверности результатов

Достоверность представленных результатов определяется характеристиками обследованной группы, последовательностью диагностических процедур и применёнными клиническими и молекулярно-генетическими методами. Значение имеют воспроизводимость описанного обследования и согласованность полученных результатов; при интерпретации необходимо учитывать ограничения клинической выборки.

В исследование включены 200 пациентов из 75 семей с различными клиническими формами ННМЗ, проживающих в регионах РТ. Материал позволил описать нозологический состав клинической группы, семейную отягощённость, предполагаемые типы наследования и результаты генетического исследования. Интерпретация региональных различий должна учитывать способ формирования выборки.

Достоверность клинических данных обеспечивалась использованием единого диагностического алгоритма, включающего анализ семейного анамнеза с построением родословных, оценку неврологического статуса, характеристику клинических фенотипов, определение степени функциональных нарушений, проведение ЭНМГ и исследование биохимических маркеров мышечного повреждения.

Высокий уровень верификации полученных результатов обеспечен применением современных методов молекулярно-генетического анализа, включая NGS, MLPA и ПЦР, что позволило определить спектр генетических вариантов, ассоциированных с ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ, а также провести анализ

взаимосвязи выявленных молекулярных изменений с особенностями клинического течения заболевания.

Интерпретация выявленных генетических вариантов проводилась с учётом современных представлений о патогенности мутаций, анализа генотип-фенотипических корреляций и сопоставления полученных данных с результатами международных исследований в области ННМЗ.

Обработка результатов исследования выполнена с использованием современных методов статистического анализа, что позволило объективно оценить выявленные закономерности, определить значимость полученных различий и подтвердить взаимосвязь между клиническими, генетическими и лабораторными показателями.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о молекулярных механизмах развития ННМЗ и одновременно расширяют существующие данные за счёт характеристики ранее недостаточно изученной таджикской популяции. Комплексность использованных методов, молекулярная верификация диагноза и статистическая обработка материала подтверждают достоверность и научную обоснованность основных результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертационная работа «Клинико-молекулярно-генетические особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции» полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.11. Неврология (медицинские науки), утверждённому Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Исследование соответствует формуле специальности, предусматривающей изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, генетики, клинических,

биохимических и электрофизиологических нарушений при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, а также разработку методов их диагностики, лечения и профилактики. Диссертация посвящена комплексному изучению ННМЗ с использованием современных клинических, электрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Содержание работы соответствует области исследований специальности 3.1.11. Неврология, включая: пункт 1 - изучение эпидемиологии заболеваний периферической нервной системы; пункт 2 - исследование причин и механизмов их развития; пункты 3 и 4 - совершенствование клинико-диагностических критериев и разработку современных подходов к выявлению заболеваний; пункт 7 - разработку научно обоснованных подходов к профилактике наследственной патологии нервной системы посредством ранней диагностики и медико-генетического консультирования.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует формуле и области исследований научной специальности 3.1.11. Неврология. Полученные результаты расширяют современные представления о клинико-молекулярно-генетических особенностях ННМЗ в таджикской популяции и имеют научное и практическое значение для совершенствования диагностики, медико-генетического консультирования и специализированной неврологической помощи в РТ.

Личный вклад автора в проведении исследования

Автором самостоятельно разработана научная концепция диссертационного исследования, определены его цель и задачи, сформирован дизайн работы и выбран комплексный методологический подход, направленный на изучение клинико-молекулярно-генетических особенностей ННМЗ в таджикской популяции.

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения исследования: от формирования клинической группы пациентов, организации обследования семей из различных регионов РТ, сбора анамнестических и генеалогических данных до проведения клинико-неврологической оценки, анализа фенотипических особенностей и систематизации полученных результатов.

Лично автором проведено клиническое обследование пациентов с различными формами ННМЗ, включая ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Выполнен анализ семейной отягощённости, построение и интерпретация родословных, определение характера наследования и отбор пациентов для дальнейшего молекулярно-генетического исследования.

Автором организован сбор биологического материала и проведение ДНК-диагностики с использованием современных методов молекулярного анализа, включая NGS, MLPA и ПЦР. Проведена клиническая интерпретация полученных генетических результатов с оценкой выявленных вариантов и анализом их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания.

Автором самостоятельно выполнены систематизация базы данных, анализ полученных клинических, электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических результатов, а также оценка генотип-фенотипических корреляций у пациентов с ННМЗ.

На основании проведённого исследования автором определены особенности клинического спектра и молекулярно-генетической структуры ННМЗ в таджикской популяции, выявлены редкие генетические варианты и сформированы научные предпосылки для создания национального регистра ННМЗ, совершенствования ранней диагностики и развития медико-генетического консультирования в РТ.

Автором проведён анализ современных отечественных и зарубежных научных данных, выполнено обобщение результатов исследования, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Апробация и реализация результатов диссертации (доклад основных положений диссертации на конференциях, заседаниях, семинарах, при чтении докладов в образовательных учреждениях)

Основные положения и результаты исследования были доложены и обсуждены 10 декабря 2021 года в г. Ташкенте на ежегодной конференции Ташкентского педиатрического медицинского института «Мачидовское чтение» в секции «Актуальные вопросы неврологии». В 2022 году материалы исследования были представлены на заседании общества неврологов «Нейрон» («Современные представления о медицинской генетике»). В феврале того же года автор прошёл курс по нейрогенетике в г. Лондон (Великобритания).

В 2023 году обучение продолжено в формате онлайн-курса по нейрогенетике (январь, Санта-Роза, Аргентина). В 2024 году результаты исследования освещены 1 ноября на Симпозиуме неврологов Республики Таджикистан «Современные методы диагностики и лечения заболеваний нервной системы», где в рамках секции «Нейрогенетические заболевания в таджикской популяции» был представлен доклад. Кроме того, 3 мая автор выступил экспертом секции «Неврология» на Научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Молодёжь и медицинские инновации - 2024». В 2025 году доклад Ганизода М.Т. на тему «Наследственные заболевания в Республике Таджикистан» был представлен на III Центрально-Азиатском Неврологическом Форуме «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрореабилитологии», проходившем 28 февраля - 1 марта в г. Алматы (Республика Казахстан).

Зарегистрированы 4 рационализаторских предложения: Способ применения плазмофереза при комплексном лечении дизиммунных полинейропатий регистрационный номер 3448/R836 (2022), Применение высоких доз иммуноглобулина при дизиммунных полинейропатиях регистрационный номер 3449/R837 (2022), Внедрение современных технологий в диагностику и лечение наследственных нейромышечных заболеваний регистрационный номер № 3607/R-1095 (2024), Способ создания интегративных программ по управлению наследственными нейромышечными заболеваниями регистрационный номер № 3608/R-1096 (2024). В учебный процесс были интегрированы два акта, а в лечебную практику - один акт. Апробация диссертационного исследования проведена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (г. Душанбе, 18.06.2026), протокол №36.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 научных работ, из которых 14 статей в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Также было издано методическое пособие (Душанбе, 2020г) и монография (Душанбе, 2025г) для врачей, аспирантов, ординаторов и клинических интернов на тему «Нервно-мышечные заболевания», рекомендованное Учебно-методическим советом по медицинскому факультету ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 308 страницах компьютерного текста (Times New Roman, 14 пт, межстрочный интервал 1,5). Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы с результатами собственных исследований и обзором результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы, публикации по теме диссертации и приложения. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 317 источников, из которых 85 – отечественных и стран СНГ и 232 – зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВАХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наследственные нервно-мышечные заболевания (ННМЗ) характеризуются разнообразием клинических проявлений и генетических механизмов. С.К. Иллариошкин и соавторы подчёркивают, что «Наследственные заболевания нервной системы занимают существенную часть в структуре моногенных болезней человека» [32, с. 8]. Для ННМЗ это положение приобретает особое значение в связи с разнообразием поражаемых структур мотонейронов, периферических нервов, нервно-мышечного соединения и скелетных мышц [47, 69, 71, 77, 91, 97, 111]. Различия в локализации патологического процесса, возрасте дебюта и темпах прогрессирования определяют необходимость дифференцированного клинического и молекулярно-генетического обследования.

Болезнь Шарко–Мари–Тута характеризуется выраженным клиническим и генетическим разнообразием. Как отмечают Х. Берсиано и соавт.: «Болезнь Шарко–Мари–Тута является наиболее распространённой формой наследственной нейропатии, характеризующейся большим разнообразием фенотипов, типов наследования и причинных генов» [114, p. 1655].

При диагностике наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления важна последовательность молекулярно-генетического обследования. Цао и соавт. указывают: «Молекулярно-генетическое исследование включало выявление делеции гена PMP22 методом MLPA; при отсутствии делеции проводили поиск точковых вариантов гена PMP22 с использованием секвенирования следующего поколения» [125, p. 1573].

Расширение генетического тестирования также позволяет выявлять перекрытие клинических проявлений различных наследственных нейропатий. Хейз и Саджади подчёркивают: «Всё более широкая доступность клинического

генетического тестирования расширила клинический спектр подтипов наследственных нейропатий и выявила значительное перекрытие фенотипов, связанных с одним геном» [165, p. 1514]. Эти данные подтверждают необходимость комплексной оценки клинических, нейрофизиологических и молекулярно-генетических результатов при диагностике ННМЗ.

О.А. Щагина и соавторы характеризуют наследственные моторно-сенсорные нейропатии как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. При исследовании диагностических возможностей полноэкзомного секвенирования авторы отмечают: «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. Кроме того, в 16% случаев были выявлены кандидатные варианты, требовавшие дополнительной оценки патогенности. Как подчёркивают авторы, «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Эти данные показывают, что результаты молекулярно-генетического исследования необходимо интерпретировать с учётом клинического фенотипа и семейного анамнеза пациента.

И. В. Шаркова и соавторы продемонстрировали значение молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза и типа наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной вариантами гена CAPN3. Авторы указывают: «При уточнении диагноза в семьях с поздней манифестацией дифференциально-диагностический поиск следует начинать с тестирования этого гена» [79, с. 90]. Представленные данные позволяют рассматривать возраст дебюта, особенности клинического фенотипа и семейный анамнез как значимые ориентиры при выборе молекулярно-генетической стратегии. При подозрении на поясно-конечностную мышечную дистрофию, связанную с CAPN3, исследование

соответствующего гена может способствовать уточнению этиологии заболевания и установлению характера его наследования [55, 85, 88, 95, 107, 108].

Е. В. Зинина и соавторы, анализируя спектр мутаций в гене DMD у российских пациентов, указывают: «В настоящее время наблюдается значительное снижение доли протяженных делеций (50,7–59,6 %), в то время как доли протяженных дупликаций (11,8–17,2 %) и точечных мутаций (23,2–35,0 %) увеличены. Основной причиной таких особенностей спектра, мы предполагаем, являются этнические и популяционные различия» [27, с. 33]. В другой работе те же авторы подчёркивают мутационную специфичность экзон-скиппинг-терапии: «Данный вид терапии является мутационно-специфическим» [28, с. 12]. Характеристика генетического спектра позволяет уточнить молекулярную основу заболевания и оценить возможности персонализированной терапии. Для РТ это определяет необходимость изучения патогенных вариантов с учётом региональных и семейных особенностей [5, 10, 12, 15, 167, 173].

Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова обследовали 74 пациента из 42 семей Гиссарского района РТ, выявив девять нозологических форм наследственных заболеваний нервной системы. Авторы указывают: «33,8% больных родились от родственных браков. Преобладала конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94]. Сопоставляя региональные показатели, исследователи отмечают: «Распространённость КПМД в Гиссарском районе превышает данные, полученные по Хатлонской области Таджикистана (8,4 и 2,7 на 100 000 населения, соответственно), а ПМД Дюшенна – напротив ниже (2,3 и 5,7, соответственно)» [61, с. 95].

Проблему недостаточной представленности отдельных регионов в генетических исследованиях рассматривают Р. Кайыржанов и соавторы. Р. Кайыржанов и соавторы, исследуя патогенные варианты гена ACBD6, сообщают: «Используя экзомное секвенирование и широкое международное сотрудничество в обмене данными, мы выявили 45 пациентов из 28 неродственных семей» [186, с.

1436]. В другой работе, посвящённой заболеваниям, связанным с геном NFU1, исследователи указывают: «Мы описываем 19 пациентов из 10 независимых семей с крайне редкими биаллельными миссенс-вариантами гена NFU1, ассоциированными с широким спектром клинических проявлений» [187, с. 2025]. Обосновывая необходимость расширения географии генетических исследований, А. Кайыржанов и соавторы отмечают, что «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Эти данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения редких наследственных заболеваний с применением молекулярно-генетических методов и расширения региональных исследований в Центральной Азии [50, 52, 54, 197, 200, 202].

Таким образом, работы С.К. Иллариошкина, Д.А. Гришиной, О.А. Щагиной, М.Т. Фоновой, Е.В. Зининой, Р.А. Рахмонова, А. Кайыржанова и др. раскрывают разные стороны проблемы: клиническую неоднородность, генетическую вариабельность, возможности молекулярной диагностики и необходимость региональных исследований. Для таджикской популяции актуален комплексный подход, объединяющий клиническую и генеалогическую оценку, ЭНМГ, лабораторные исследования и молекулярно-генетическую верификацию.

1.1.1. Эпидемиология и распространённость наследственных нервно-мышечных заболеваний в различных популяциях мира и особенности их изучения в Республике Таджикистан

Проблему недостатка эпидемиологических данных в РТ рассматривали Р.А. Рахмонов и др. Авторы указывали: «В Республике Таджикистан на сегодняшний день отсутствуют современные эпидемиологические сведения о НЗНС» [61, с. 15]. Обосновывая необходимость регионального исследования, они подчёркивали: «Исследование всего спектра этой тяжелой группы заболеваний на территории отдельного района, в частности, Гиссарского, даст представление об эпидемиологической ситуации с НЗНС на территории всей республики» [61, с. 15].

А. Е. Эмери, обобщив результаты более 150 исследований, посвящённых частоте наследственных нервно-мышечных заболеваний, отмечает: «Проведён обзор мировой литературы, включающий более 150 исследований, посвящённых частоте различных наследственных нервно-мышечных заболеваний в популяции» [149, с. 19].

Практическое значение эпидемиологического подхода продемонстрировали Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова в исследовании наследственных болезней нервной системы в Гиссарском районе РТ. Авторы выявили девять нозологических форм наследственной патологии. В публикации указано: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков. Преобладала конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94].

Характеризуя распространённость отдельных нозологических форм, исследователи сообщают: «Распространённость КПМД в Гиссарском районе превышает данные, полученные по Хатлонской области Таджикистана (8,4 и 2,7 на 100 000 населения, соответственно), а ПМД Дюшенна напротив ниже (2,3 и 5,7, соответственно)». [61, с. 94–95].

Эти результаты характеризуют наследственную патологию в обследованном районе, однако для экстраполяции данных на всю популяцию РТ необходимы дополнительные региональные исследования.

Особенности отдельных популяций хорошо демонстрируют исследования НМСН. A. N. Ahmed и соавт. указывают: «Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью, различными типами наследования и фенотипическим перекрытием с другими наследственными нейропатиями и нейродегенеративными заболеваниями». [90, p. 100]. Следовательно, даже внутри одной группы НМСН клинические проявления и генетические механизмы могут существенно различаться, что необходимо учитывать при изучении конкретной популяции.

Эпидемиологическую характеристику наследственных моторно-сенсорных нейропатий необходимо рассматривать с учётом клинического разнообразия. Н. Г. Савицкая и соавторы отмечают: «Представлен клинико-электрофизиологический анализ наиболее обширной в России выборки семей, отягощённых особой формой демиелинизирующей невропатии» [65, с. 5]. Г. И. Кунцевич и соавторы изучали ультразвуковые характеристики периферических нервов при наследственных моторно-сенсорных невропатиях [44, 46, 64, 106]. Эти работы характеризуют отдельные диагностические аспекты наследственных нейропатий, но не определяют их общую популяционную распространённость.

Фенотипическая вариабельность затрудняет диагностику НМСН. А. Ф. Муртазина и соавторы отмечают: «Установление клинической формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии» [56, с. 43]. Разнообразие клинических проявлений описано и при заболеваниях, ассоциированных с геном RFC1. Е. П. Нужный и соавторы указывают: «Фенотипический спектр RFC1-ассоциированных патологий значительно расширился и включает поражение мотонейронов, паркинсонизм, когнитивные нарушения, а также изолированные проявления компонентов синдрома CANVAS» [57, с. 64].

Значение популяционных исследований особенно возрастает в регионах, недостаточно представленных в международных генетических базах. Р. Кайыржанов и соавторы подчёркивают, что «Многие регионы мира по-прежнему недостаточно представлены в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Авторы также указывают: «Даже в развитых странах, располагающих современными медицинскими учреждениями, многие семьи остаются без окончательного диагноза» [188, с. 2582].

Р. Кайыржанов и соавторы, исследуя генетические причины нейроразвитийных нарушений с прогрессирующими двигательными расстройствами, описали пациентов с биаллельными патогенными вариантами

гена ACBD6. Авторы указывают: «Используя экзомное секвенирование и широкое международное сотрудничество в обмене данными, мы выявили 45 пациентов из 28 неродственных семей с биаллельными патогенными вариантами гена ACBD6, преимущественно приводящими к утрате функции (18 из 20 вариантов)» [186, с. 1436].

В другой работе Р. Кайыржанов и соавторы исследовали клинический спектр заболеваний, ассоциированных с геном NFU1. Авторы сообщают: «Мы описываем 19 пациентов из 10 независимых семей с ультраредкими биаллельными миссенс-вариантами гена NFU1, ассоциированными с широким спектром фенотипических проявлений: от изолированной до сложной формы наследственной спастической параплегии с более длительной выживаемостью (16 из 19 пациентов) до задержки нейроразвития с выраженной мышечной гипотонией (3 из 19 пациентов)» [187, с. 2025].

Одним из направлений совершенствования эпидемиологических исследований становится внедрение молекулярно-генетических технологий. Е. А. Фонова и соавторы отмечают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282], что затрудняет дифференциальную диагностику. Сходную проблему рассматривают H.-W. Hsueh и соавторы, подчёркивая, что, несмотря на расширение возможностей секвенирования нового поколения, «частота установления диагноза по-прежнему различается между центрами» [175, с. 2574]. А. Н. Абоу Тайун и соавторы характеризуют секвенирование нового поколения (NGS) как «технологию, преобразившую генетическую диагностику» [87, с. 987].

Авторы «Недавнее внедрение технологий секвенирования нового поколения в диагностическую практику кардинально расширило возможности постановки диагноза у детей с разнообразными клиническими проявлениями, в том числе у тех пациентов, случаи которых ранее считались диагностически неразрешимыми» [87, с. 988].

Авторы также отмечают, «Массово-параллельный характер NGS позволяет одновременно анализировать множество генов или даже весь их набор, устраняя необходимость последовательного исследования генов-кандидатов, существенно повышая диагностическую результативность и сокращая время до постановки диагноза» [87, с. 989].

G. G. Ceylan и соавторы, оценивая эффективность комплексного алгоритма молекулярно-генетической диагностики наследственных нейропатий, заключили: «Таким образом, можно утверждать, что алгоритмизированный молекулярный подход повышает частоту установления диагноза при наследственных нейропатиях» [161, с. 237].

Результативность предложенного подхода авторы подтвердили данными обследования пациентов: «Из 64 пациентов, впервые обратившихся в клинику по поводу нейропатии, у 25 диагноз был установлен методом MLPA, у 18 с помощью целевой панели NGS, ещё у 4 методом полногеномного экзомного секвенирования (WES). Таким образом, диагностическая результативность исследования составила 73% (47 пациентов)» [161, с. 237].

Таким образом, секвенирование нового поколения расширяет диагностические возможности, однако его эффективность зависит от сопоставления генетических результатов с клиническими и лабораторными данными [36, 51, 53, 60, 73, 116, 127].

H.-W. Hsueh и соавторы подчёркивают, что «хотя секвенирование нового поколения (NGS) позволило выявить большое число генов, связанных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, показатели диагностики по-прежнему различаются между центрами» [175, с. 2574]. В их исследовании молекулярный диагноз был установлен у 58 % из 50 пациентов. Авторы отмечают: «Использование панели захвата генов необходимо, однако столь же важны качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» [175, с. 2574].

S. Mohan и соавторы характеризуют поясно-конечностные мышечные дистрофии как «группу генетически гетерогенных аутосомных заболеваний с определённой степенью фенотипического сходства» [220, с. 2268]. Это обосновывает необходимость интерпретации генетических результатов с учётом клинической картины и семейного анамнеза. Таким образом, молекулярно-генетическая диагностика требует комплексной оценки клинических, лабораторных и генетических данных [49, 58, 59, 168, 172, 198].

Таким образом, эпидемиологическое изучение ННМЗ предполагает не только регистрацию числа пациентов и расчёт распространённости отдельных нозологических форм, но и учёт клинической неоднородности, типов наследования, генетических особенностей популяции и доступности молекулярной диагностики. Для РТ особое значение имеют результаты исследования Р.А. Рахмонова и Т.В. Мадаминовой, выявивших девять форм наследственных заболеваний нервной системы в Гиссарском районе, а также необходимость дальнейшего расширения региональных исследований. Получение современных клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических данных позволит уточнить структуру ННМЗ в таджикской популяции и обеспечить более обоснованное сопоставление результатов с международными исследованиями.

1.1.2. Клиническая вариабельность и генетическая гетерогенность наследственных нервно-мышечных заболеваний

ННМЗ характеризуются значительным разнообразием клинических проявлений и генетических причин. Они различаются по возрасту дебюта, локализации поражения, характеру двигательных нарушений и темпам прогрессирования [15, 41, 48, 66].

S. Mohan и соавторы характеризуют поясно-конечностные мышечные дистрофии как «группу генетически гетерогенных аутосомных заболеваний с определённой степенью фенотипического сходства» [220, с. 2268].

U. Moore и соавторы указывают: «Не существует клинически значимых различий в соотношении проксимального и дистального поражения мышц между этими диагнозами» [221, с. 265]. Авторы также отмечают: «Существует непрерывный спектр выраженности дистального поражения при любой степени проксимального поражения» [221, с. 265].

J. A. Morales-Rosado и соавторы подчёркивают, что «клинические проявления напоминали другие генетические причины мышечной дистрофии» [222, с. 989].

Эти данные показывают, что сходство клинических проявлений не всегда позволяет определить генетическую природу заболевания. Для уточнения диагноза необходимы сопоставление фенотипа, семейного анамнеза и результатов молекулярно-генетического исследования [45, 66, 67, 215, 216, 223].

S. Taghizadeh и соавторы подчёркивают преимущества полноэкзомного секвенирования для диагностики наследственных нейропатий: «Более 100 генов связаны с различными типами болезни Шарко–Мари–Тута и другими наследственными нейропатиями» [296, с. 426].

M. Tazir и соавторы указывают на значение клинических признаков для выбора генетического исследования: «Специфические клинические и патоморфологические признаки имеют значение для целенаправленного генетического тестирования» [298, с. 14].

J. G. Tidball и соавторы отмечают, что мышечные дистрофии «характеризуются прогрессирующей потерей мышечной массы и функции, которая может приводить к инвалидизации и смерти» [301, с. 1313].

Таким образом, клинические проявления и семейный анамнез необходимо учитывать при выборе молекулярно-генетического исследования и интерпретации его результатов [68, 70, 74, 76, 138, 142, 144].

Генетическая гетерогенность наследственных нейромышечных заболеваний затрудняет диагностику только по клиническим проявлениям. S. Ramchandren

подчёркивает: «Генетические полинейропатии относятся к редким заболеваниям и характеризуются клинической неоднородностью». [266, с. 1360].

А. Ф. Муртазина и соавторы, описывая заболевания, ассоциированные с геном TRPV4, отмечают: «TRPV4-ассоциированные нервно-мышечные болезни представляют собой клинический спектр состояний, в котором выделяют 3 фенотипические формы…» [56, с. 42]. Авторы поясняют: «У осмотренных нами 3 пробандов установление клинической формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии» [56, с. 42]. Эти наблюдения подтверждают необходимость молекулярно-генетического исследования для уточнения причины заболевания [62, 86, 87, 92, 96, 104, 105].

Генетическая гетерогенность наследственных нейропатий связана с разнообразием молекулярных механизмов развития заболевания. L. K. Muranova и соавторы, рассматривая роль белка HspB1, указывают, что «болезнь Шарко-Мари-Тута связана с мутациями в различных белках, включая малый белок теплового шока HspB1» [227, с. 655]. Эти данные раскрывают роль изменений конкретных белков в развитии наследственных нейропатий и показывают разнообразие их молекулярно-генетических причин.

C. Pisciotta и D. Pareyson также подчёркивают «высокую вариабельность клинических проявлений и генетическую гетерогенность болезни Шарко–Мари–Тута» [250, с. 627]. Сочетание этих особенностей затрудняет установление генетической причины заболевания только по клинической картине и обосновывает необходимость молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза [140, 195, 196, 217, 223, 228]

Молекулярно-генетическая диагностика позволяет установить этиологию наследственных нервно-мышечных заболеваний и уточнить механизмы их развития. D. Duan и соавторы указывают: «Заболевание обусловлено мутациями в гене DMD, приводящими к отсутствию продукции дистрофина в мышцах» [145, с.

101]. При неоднозначной клинической картине J. I. Dantas Landim и соавторы подчёркивают значение комплексного исследования: «Применение взаимодополняющих методов, включая генетические панели для исследования миопатий, может иметь существенное значение для установления диагноза» [141, 345]. Эти данные обосновывают необходимость сопоставления клинических проявлений с результатами молекулярно-генетического исследования.

Молекулярная верификация имеет значение и для определения возможностей генетически направленной терапии. E. S. D'Ambrosio и J. R. Mendell рассматривают современные терапевтические подходы при мышечной дистрофии Дюшенна [89, 139, 146, 147]. N. Elangkovan и G. Dickson отмечают: «Заболевание обусловлено мутациями в гене DMD, кодирующем дистрофин» [147, с. S303]. Выбор терапевтической стратегии зависит от характера генетического дефекта и клинических особенностей заболевания.

Генетическая гетерогенность характерна и для наследственных нейропатий. C. Kramarz и A. M. Rossor указывают, что «выявлено более 100 генов, мутации в которых могут вызывать болезнь Шарко–Мари–Тута» [195, с. 5188]. При мышечной дистрофии, связанной с геном CAPN3, J. Lasa-Elgarresta и соавторы рассматривают нарушения кальциевого гомеостаза как один из возможных механизмов мышечного поражения [99, 100, 198, 224, 226]. В совокупности эти исследования обосновывают комплексную интерпретацию клинических, инструментальных и молекулярно-генетических данных при изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции.

H.-W. Hsueh и соавторы исследовали результативность панели из 194 генов у 50 пациентов с подозрением на наследственные нервно-мышечные заболевания. Молекулярный диагноз был установлен в 58% случаев, патогенные варианты выявлены в 19 генах. Авторы сообщают: «Общая частота установления диагноза составила 58%. Патогенные варианты были выявлены в 19 генах» [175, с. 2574].

Эти результаты отражают генетическое разнообразие ННМЗ и диагностические возможности многогенных панелей.

M. L. Chu и E. Moran, рассматривая перспективы лечения поясно-конечностных мышечных дистрофий, подчёркивают сохраняющиеся ограничения терапии: «Несмотря на продолжающиеся исследования, направленные на преодоление этих генетических нервно-мышечных заболеваний, лечение пациентов по-прежнему носит преимущественно симптоматический характер и направлено на профилактику осложнений и их коррекцию» [131, с. 849].

Y. Chulanova и соавторы, анализируя способы доставки генетических препаратов при мышечных дистрофиях, отмечают: «Клиническая разработка методов терапии на основе аденоассоциированных вирусных векторов вызвала как воодушевление, так и разочарование в научном сообществе из-за умеренного терапевтического эффекта, что указывает на необходимость разработки новых способов доставки препаратов в мышечную ткань» [133, с. 349].

Таким образом, развитие генетически направленной терапии требует точного определения молекулярного дефекта и совершенствования способов доставки терапевтических препаратов к мышечной ткани (непрямое цитирование: [149, 156, 157]).

Системная оценка пациентов с ННМЗ должна включать выявление сердечно-сосудистых осложнений. E. Blaszczyk и соавторы отмечают диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца: «МРТ сердца позволяет выявлять субклиническое повреждение миокарда, включая жировую инфильтрацию и очаговый и диффузный фиброз» [117, с. 222]. S. Buddhe и соавторы указывают: «Мышечная дистрофия Дюшенна приводит к прогрессирующей кардиомиопатии, которая обусловливает значительную заболеваемость и смертность» [121, с. S72]. Эти положения обосновывают необходимость своевременной кардиологической оценки наряду с клиническим и молекулярно-генетическим обследованием.

K. A. High и M. G. Roncarolo, рассматривая возможности и ограничения генотерапии наследственных заболеваний, подчёркивают необходимость учитывать особенности генетического дефекта при выборе терапевтической стратегии: «Генная терапия обладает потенциалом лечения наследственных заболеваний за счёт введения генетического материала в клетки для компенсации дефектных генов или продукции функционально значимого белка» [169, с. 455].

R. M. Hightower и M. S. Alexander, анализируя генетические модификаторы мышечных дистрофий Дюшенна и лицелопаточно-плечевой формы, отмечают: «Генетические модификаторы обусловливают фенотипическую вариабельность, включая различия в возрасте утраты способности ходить, ответе на глюкокортикостероиды и наличии поражения сердца у пациентов с одной формой мышечной дистрофии» [170, с. 6].

Delia Gagliardi и соавторы, изучая сывороточные микроРНК при мышечной дистрофии Беккера, отмечают: «Несмотря на широкую клиническую вариабельность, мышечная дистрофия Беккера характеризуется прогрессирующей дегенерацией мышц и проксимальной мышечной слабостью» [155, с. 4678]. Эти данные подчёркивают необходимость сопоставления молекулярных показателей с клинической картиной заболевания.

Kinga I. Gawlik, рассматривая перспективы разработки методов лечения мышечных дистрофий, указывает: «Только более глубокое понимание механизмов заболевания, новые доклинические исследования, разработка новых технологий и тесное сотрудничество учёных и врачей могут способствовать улучшению клинического лечения» [157, с.1490].

Ryan Fischer и соавторы, изучая опыт пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и лиц, осуществляющих за ними уход, сообщают: «Кортикостероиды рекомендованы всем пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна в качестве стандартной терапии» [153, с. 593]. Эта позиция подчёркивает значимость оценки

не только клинической эффективности лечения, но и опыта пациентов при его длительном применении.

В совокупности эти исследования подчёркивают значение комплексной оценки клинических проявлений, лабораторных показателей и молекулярно-генетических результатов [120, 134, 137, 164].

Изучение клинической и генетической гетерогенности ННМЗ в РТ имеет особое значение. Р. А. Рахмонов и соавторы, исследуя наследственные болезни нервной системы в Гиссарском районе, отмечают: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. Это исследование позволило охарактеризовать региональный спектр наследственной неврологической патологии, однако его результаты относятся к конкретному району и не отражают в полной мере клинико-молекулярно-генетические особенности ННМЗ всей таджикской популяции.

R. Kaiyrzhanov и соавторы, изучая генетическую основу редких неврологических заболеваний у детей в Центральной Азии и Закавказье, указывают: «Во многих регионах мира человеческая генетика остаётся недостаточно изученной» [188, с. 2582]. Авторы также подчёркивают диагностические трудности, связанные с интерпретацией генетических вариантов: «значительная доля вариантов имеет неопределённую клиническую значимость» [188, с. 2583]. Эти положения обосновывают необходимость дальнейшего изучения генетического спектра наследственных неврологических заболеваний с учётом особенностей отдельных популяций.

Таким образом, необходимо систематизировать клинические формы ННМЗ, определить спектр генетических вариантов и изучить взаимосвязь генотипа и фенотипа на основе комплексного клинического, генеалогического, электрофизиологического и молекулярно-генетического обследования пациентов.

1.2. Современные подходы к диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний

Диагностика ННМЗ требует сопоставления клинических проявлений с результатами лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований. J. Ranta-aho, M. Johari и B. Udd характеризуют дистальные миопатии как «клинически неоднородную группу редких генетических заболеваний мышц, проявляющихся в дебюте слабостью кистей и/или стоп» [267, с. 515]. A. Rao и соавторы указывают: «Проксимальная миопатия проявляется общей мышечной слабостью, обычно затрагивающей мышцы верхних и/или нижних конечностей» [268, с.113]. Эти положения подчёркивают значение клинической оценки характера и локализации мышечной слабости при дифференциальной диагностике ННМЗ.

При наследственных моторно-сенсорных нейропатиях особое значение имеет сочетание клинической оценки с электрофизиологическими методами и генетическим тестированием. M. Tazir и соавторы подчёркивают: «Учитывая значительную генетическую гетерогенность болезни Шарко–Мари–Тута, мы подчёркиваем значение специфических клинических и патоморфологических особенностей для целенаправленного генетического тестирования» [298, с. 14]. Это положение обосновывает необходимость учитывать фенотип заболевания при выборе генетического исследования.

Лабораторные показатели дополняют клиническую диагностику наследственных нервно-мышечных заболеваний. R. S. Singh, S. P. Agrawal и S. K. Dikshit изучали активность креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и трансаминаз при нервно-мышечных заболеваниях [288]. Более подробно диагностические возможности биохимических и молекулярно-генетических методов рассмотрели F. A. Saad, G. Siciliano и C. Angelini: «Методы диагностики дистрофинопатий включают определение креатинкиназы, гаплотипный анализ, анализ методом Саузерн-блоттинга, иммунологический анализ, мультиплексную ПЦР, мультиплексную амплификацию зондов, зависимую от лигирования (MLPA),

секвенирование ДНК по Сэнгеру и секвенирование ДНК следующего поколения» [278, с. 1319]. Этот перечень отражает комплексный подход к диагностике дистрофинопатий, при котором биохимические показатели дополняют молекулярно-генетические методы, необходимые для установления генетической причины заболевания.

Современное секвенирование расширяет возможности молекулярной диагностики. C. J. Record и соавторы установили генетический диагноз у 76,9% обследованных пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута и родственными заболеваниями (1165 из 1515). Авторы указывают: «В целом генетический диагноз был установлен в 76,9% случаев (1165 из 1515)» [269, с. 3144]. Однако у части пациентов молекулярная причина заболевания остаётся неустановленной. Возможности экзомного секвенирования для выявления генетических причин наследственных нейропатий и расширения спектра их фенотипов рассмотрены S. Taghizadeh и соавторами [93, 218, 296, 297, 299].

Первичное обследование пациентов с подозрением на ННМЗ включает неврологический осмотр, ЭНМГ и лабораторные исследования. Е. А. Фонова и соавт. указывают: «Дифференциальная диагностика ННМЗ должна включать неврологическое обследование с последующей электронейромиографией» [75, с. 284]. ЭНМГ позволяет уточнить характер поражения нервно-мышечного аппарата, однако её результаты необходимо сопоставлять с клиническими и генеалогическими данными.

При подозрении на первичное поражение мышц определяют активность КФК и других мышечных ферментов. Е. А. Фонова и соавт. относят к первоначальным диагностическим методам «биохимические исследования мышечных ферментов, биопсию мышц и электронейромиографию» [75, с. 284]. Эти исследования помогают уточнить характер патологического процесса, но сами по себе не устанавливают его генетическую причину.

Зарубежные исследования подтверждают необходимость учитывать клиническую неоднородность миопатий. J. Ranta-aho, M. Johari и B. Udd характеризуют дистальные миопатии как «клинически неоднородную группу редких генетических заболеваний мышц, проявляющихся в дебюте слабостью кистей и/или стоп» [267, с. 515]. A. Rao и соавт. также рассматривают широкий спектр причин проксимальной мышечной слабости [268]. Эти данные обосновывают необходимость дифференциальной диагностики с последующим выбором молекулярно-генетического исследования с учётом клинического фенотипа [290, 300, 301].

Секвенирование нового поколения (NGS), включая полноэкзомное (WES) и полногеномное (WGS) секвенирование, расширяет возможности молекулярной диагностики ННМЗ. Е. А. Фонова и соавт. характеризуют NGS как «эффективную и экономичную стратегию ускорения диагностики пациентов» [75, с. 282] и подчёркивают, что диагностическая ценность секвенирования «в значительной степени зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетентности врача» [75, с. 282].

A. N. Abou Tayoun, B. Krock и N. B. Spinner подчёркивают преобразующее значение секвенирования нового поколения для медицинской диагностики: «NGS стала преобразующей технологией, значительно сократившей разрыв между исследовательской и клинической практикой» [87, с. 987]. C. J. Record и соавт. установили генетический диагноз у 76,9% пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута и родственными нейропатиями (1165 из 1515). Авторы указывают: «В целом генетический диагноз был установлен в 76,9% случаев (1165 из 1515)» [269, с. 3144]. Эти результаты демонстрируют возможности WGS, хотя у части пациентов генетическая причина заболевания остаётся неустановленной.

О. А. Щагина и соавт. установили молекулярную причину заболевания с помощью WES у 41% обследованных пациентов. Авторы сообщают: «В 41 % случаев удалось установить молекулярную причину заболевания» [82, с. 12] и

подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26]. Таким образом, выбор WES или WGS должен учитывать клинический фенотип и предполагаемый спектр генетических изменений, а результаты интерпретировать с учётом клинических и генеалогических данных.

О. А. Щагина и соавт. отдельно рассматривают диагностические ограничения полноэкзомного секвенирования при выявлении крупных структурных изменений. Авторы подчёркивают: «Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Кроме того, исследователи указывают: «Наиболее частой причиной болезни является крупная дупликация региона 17p11.2» [82, с. 26].

Таким образом, представленные исследования обосновывают комплексный подход к диагностике ННМЗ: клиническая и генеалогическая оценка определяет направление поиска, ЭНМГ и биохимические исследования уточняют характер поражения, а молекулярно-генетический анализ позволяет установить его причину. При этом ни один из перечисленных методов не следует рассматривать изолированно от остальных: диагностическая информативность генетического исследования зависит от соответствия выбранной технологии предполагаемому типу нарушения и корректности интерпретации выявленных вариантов [75, 216, 219, 280, 283, 293].

1.2.1. Клинико-фенотипическая классификация и современные диагностические критерии наследственных нервно-мышечных заболеваний

ННМЗ характеризуются генетической и клинической неоднородностью. Е. А. Фонова и соавт. отмечают, что «наследственные нервно-мышечные заболевания имеют сходные начальные симптомы» [75, с. 282]. Поэтому дифференциальная диагностика требует оценки локализации мышечной слабости, возраста дебюта и темпа прогрессирования заболевания.

И. В. Шаркова и Е. Л. Дадали определяют ПМД как «обширную группу генетически гетерогенных заболеваний, сопровождающихся первичным поражением мышц, их слабостью различной степени тяжести и распределения» [78, с. 44]. M. E. Shy, J. Y. Garbern и J. Kamholz указывают: «Мутации в генах, экспрессирующихся в клетках Шванна и аксонах, которые они окружают, вызывают наследственные моторно-сенсорные нейропатии, известные как болезнь Шарко–Мари–Тута» [286, с. 110].

J. Senderek и соавт. исследовали генетические причины аксональных нейропатий с поздним дебютом и заключили: «Определяемая доля необъяснимых аксональных нейропатий с поздним началом имеет генетическую природу» [284, с. e3163]. Эти данные подчёркивают значение клинической оценки и молекулярно-генетического исследования для уточнения нозологической формы ННМЗ.

А. М. Колоколова и соавт. характеризуют наследственные моторно-сенсорные нейропатии как «группу генетически детерминированных заболеваний периферических нервов, отличающихся значительной гетерогенностью и фенотипическим полиморфизмом» [40, с. 371]. Это определение отражает генетическое и клиническое разнообразие НМСН, проявляющихся дистальной мышечной слабостью, атрофией и деформациями стоп.

N. D. Reeves, G. Orlando и S. J. Brown в обзоре Sensory-Motor Mechanisms Increasing Falls Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy указывают: «Сенсорные и двигательные нарушения, обусловленные диабетической периферической нейропатией, лежат в основе изменений походки, вызывающих нарушения равновесия и повышающих риск падений» [270, с. 457].

G. T. Carter и соавт. в работе Electrodiagnostic Evaluation of Hereditary Motor and Sensory Neuropathies указывают, что электродиагностическое исследование позволяет классифицировать наследственные моторно-сенсорные нейропатии на два основных типа: «преимущественно демиелинизирующий, со вторичной потерей аксонов, и преимущественно аксональный» [272, с. 347].

A. Ferbert и C. Roth подчёркивают ограниченные возможности клинической дифференциации генетических форм болезни Шарко–Мари–Тута: «Клинические признаки едва ли позволяют дифференцировать эти генотипы» [150, с. 198]. Авторы указывают на диагностическую значимость нейрографии: «Скорость проведения по срединному нерву менее или более 38 м/с позволяет различить CMT 1-го и CMT 2-го типов» [150, с. 199].

Эти положения обосновывают необходимость дополнять клиническую оценку результатами ЭНМГ, позволяющей объективно определить характер поражения периферических нервов. M. Frasquet и T. Sevilla характеризуют дистальные наследственные моторные нейропатии как «клинически и генетически разнообразную группу заболеваний, для которой характерна аксональная дегенерация нижних мотонейронов, распространяющаяся в дистальном направлении» [154, с. 570]. Авторы также указывают: «Несмотря на широкое применение секвенирования нового поколения (NGS) и открытие новых генов, молекулярный диагноз устанавливается лишь у трети пациентов с дистальными наследственными моторными нейропатиями» [154, с. 563]. Эти положения отражают сохраняющиеся ограничения молекулярной диагностики и обосновывают необходимость комплексного сопоставления клинических, электрофизиологических и генетических данных.

C. J. Klein описывает наследственные нейропатии как неоднородную группу заболеваний с различной выраженностью двигательных, чувствительных, вегетативных и внесистемных проявлений. В частности, автор отмечает: «Между этими отдельными категориями существует значительное перекрытие как фенотипических, так и генетических характеристик» [192, с. 1224]. Это затрудняет установление конкретной нозологической формы исключительно по клинической картине и подчёркивает значение молекулярно-генетической верификации.

S. Hameed и M. Cascella, описывая мультифокальную моторную нейропатию, определяют её как «редкую приобретённую моторную нейропатию,

характеризующуюся прогрессирующей асимметричной слабостью без чувствительных нарушений» [163, с. 3]. Этот источник целесообразно использовать при обсуждении дифференциальной диагностики: мультифокальная моторная нейропатия относится к приобретённым заболеваниям и не должна включаться в перечень наследственных нейропатий.

И. В. Шаркова и соавт. изучили клинические признаки у 315 пациентов с 5q-СМА и определили симптомы, требующие молекулярно-генетического исключения заболевания при разном возрасте дебюта: «…которые являются основанием для обязательного исключения 5q-СМА молекулярно-генетическими методами у пациентов с дебютом болезни до и после 18 мес жизни» [80, с. 37]. Эти критерии помогают своевременно выявить пациентов, которым необходимо генетическое обследование, но окончательное подтверждение диагноза требует молекулярно-генетического исследования.

T. W. Prior, M. E. Leach и E. Finanger связывают подтверждение СМА с сочетанием характерных двигательных нарушений и молекулярно-генетических данных. Авторы указывают: «Диагноз СМА устанавливают у пациента при наличии двигательных нарушений или регресса двигательных навыков в анамнезе, проксимальной мышечной слабости, сниженных или отсутствующих сухожильных рефлексов, признаков поражения двигательных единиц и/или биаллельных патогенных вариантов гена *SMN1*, выявленных методом молекулярно-генетического исследования» [257, с. 29].

При позднем дебюте СМА диагностические ошибки могут быть связаны со сходством её проявлений с другими нервно-мышечными заболеваниями. Ю. А. Шпилюкова и С. Н. Иллариошкин проанализировали данные 50 взрослых пациентов: задержка диагностики составила 35 месяцев при СМА типа 2 и 108 месяцев при типах 3 и 4. Наиболее частым ошибочным первоначальным диагнозом была миопатия: «Наиболее частым первым диагнозом у пациентов с СМА является миопатия 52 % всех случаев с ошибочным диагнозом» [81, с. 37]. Это подчёркивает

необходимость включать СМА в дифференциально-диагностический поиск при медленно прогрессирующей мышечной слабости, даже если клиническая картина первоначально напоминает миопатию [232, 233, 234].

T. Ogbonmide и соавт. рассматривают молекулярно-генетическое подтверждение СМА в обзоре, посвящённом генной терапии и безопасности онасемногена абепарвовека. Авторы отмечают: «Диагноз СМА может быть подтверждён молекулярно-генетическим исследованием с анализом целевых мутаций» [236, с. 22]. Эта цитата подтверждает роль генетического исследования в верификации заболевания, однако сам обзор преимущественно посвящён вопросам лечения и безопасности генной терапии, а не анализу диагностических задержек.

D. J. Coote и соавт. рассматривают генетическое исследование как основной этап подтверждения врождённой миотонии. Авторы указывают: «Для окончательного диагноза необходимо генетическое тестирование; дополнительные диагностические методы могут помочь направить молекулярный поиск на ген CLCN1 и сократить затраты времени и средств» [136, с. 1074]. Это положение подчёркивает, что клиническая оценка и дополнительные диагностические методы помогают выбрать направление генетического поиска, но не заменяют молекулярного подтверждения заболевания.

Ключевую роль в диагностике ННМЗ играет ЭНМГ, позволяющая уточнить характер поражения нервно-мышечного аппарата. Е. А. Фонова и соавт. указывают: «Дифференциальная диагностика ННМЗ должна включать неврологический осмотр с последующей электронейромиографией для определения скорости проведения импульса по срединному нерву и типа нейропатии» [75, с. 284]. ЭНМГ помогает определить уровень поражения и уточнить дальнейшую тактику обследования, однако генетическую причину заболевания устанавливают только молекулярно-генетическим исследованием.

При НМСН применение полноэкзомного секвенирования (WES) позволяет одновременно исследовать множество генов, связанных с наследственными

нейропатиями. О. А. Щагина и соавт. изучили образцы ДНК 51 пациента и членов их семей: сочетание WES с анализом сегрегации патогенных вариантов позволило установить причину заболевания у 41 % пациентов, ещё у 16 % были выявлены кандидатные варианты, требовавшие дополнительного подтверждения [82]. Авторы подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26]. При этом они указывают: «Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Таким образом, WES расширяет возможности молекулярной диагностики НМСН, однако обнаружение генетического варианта не всегда означает, что его патогенность и связь с клиническими проявлениями уже доказаны.

Е. В. Зинина и соавт. проанализировали результаты молекулярно-генетического обследования 973 пациентов с предполагаемой мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера. Диагноз подтвердили у 466 пациентов (48%). Объясняя причины отсутствия подтверждения в части случаев, авторы отмечают: «Часть неподтвержденных случаев была обусловлена тем, что первоначально диагностика была направлена на поиск только протяженных делеций, причем не во всем гене, а в участках, наиболее подверженных крупным перестройкам» [27, с. 37]. Авторы также подчёркивают значение выявления различных типов генетических изменений: «Точная характеристика типа мутаций при МДД/МДБ, а также точные методы диагностики крайне важны для генетического консультирования пациентов и применения персонализированной медицины» [27, с. 41]. В заключении исследователи подчёркивают: «идентификация типа мутаций необходима для точного диагноза, прогноза и индивидуального лечения пациентов, а также для медико-генетического консультирования их семей в дальнейшем» [27, с. 41].

Таким образом, современная диагностика ННМЗ предполагает последовательное сопоставление клинического фенотипа, семейного анамнеза,

результатов ЭНМГ и лабораторных исследований с данными молекулярной диагностики. Клиническая классификация позволяет определить предполагаемый уровень поражения, инструментальные методы уточняют характер патологического процесса, а генетическое исследование обеспечивает этиологическую верификацию. Для изучения ННМЗ в таджикской популяции такой подход позволяет систематизировать клинические формы и выявлять генетические варианты с учётом особенностей обследованной группы.

1.2.2. Значение электрофизиологических исследований и биохимических маркеров мышечного повреждения в диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний

Е. А. Фонова и соавт. относят электрофизиологические и биохимические исследования к первоначальным этапам диагностического поиска: «биохимические тесты на мышечные ферменты, биопсия мышц и электронейромиография являются первыми исследованиями» [75, с. 284]. И. В. Шаркова и Е. Л. Дадали, характеризуя клиническое разнообразие прогрессирующих мышечных дистрофий, указывают: «в зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют поясно-конечностные, дистальные, окулофарингеальные, лице-плече-лопаточно-перонеальные варианты ПМД» [78, с. 44]. При наследственных моторно-сенсорных нейропатиях А. М. Колоколова и соавт. подчёркивают значение последовательного применения диагностических методов: «Пошаговое использование вначале клинических и генеалогических, затем нейрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно диагностировать НМСН IA типа» [40, с. 373].

Необходимость комплексной оценки подтверждают и исследования отдельных нозологических форм. И. В. Шаркова и соавт. отмечают: «Разнообразие фенотипических проявлений спинальной мышечной атрофии 5q (5qСМА) является причиной затруднения диагностики болезни и задержки диагноза» [80, с. 37]. D. J. Coote и соавт. указывают на сложности дифференциальной диагностики

миотонических заболеваний: «миотония является выраженным признаком при многих заболеваниях, что затрудняет диагностику» [136, с. 1073]. При этом О. А. Щагина и соавт. подчёркивают значение молекулярной верификации наследственных нейропатий: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26].

Среди биохимических маркеров мышечного повреждения основное диагностическое значение имеет активность КФК. Её повышение помогает оценить вероятность первично-мышечного поражения, однако выраженность изменений зависит от нозологической формы и стадии заболевания. Активность ЛДГ дополняет биохимическую оценку, но обладает меньшей специфичностью. Поэтому оба показателя необходимо интерпретировать с учётом клинических проявлений и результатов ЭНМГ [34, 35, 78, 183, 226].

Таким образом, ЭНМГ позволяет уточнить характер поражения нервно-мышечного аппарата, КФК и ЛДГ дополняют оценку мышечного повреждения, а молекулярно-генетическое исследование обеспечивает этиологическую верификацию. Диагностическая значимость этих методов определяется их совместной интерпретацией.

1.2.3. Современные возможности молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний с использованием MLPA, NGS и методов секвенирования

Выбор метода молекулярно-генетического исследования во многом определяет возможность установить причину заболевания. Е. В. Зинина и соавт., анализируя результаты генетической диагностики дистрофинопатий, указывают: «Часть неподтвержденных случаев была обусловлена тем, что первоначально диагностика была направлена на поиск только протяженных делеций, причем не во всем гене, а в участках, наиболее подверженных крупным перестройкам» [27, с. 37].

Ограничения отдельных методов рассматриваются также в работах Е. Л. Габбасовой и соавт. [18], Э. Д. Гасымлы и соавт. [19], Т. А. Гремяковой и соавт. [20], Д. А. Гришиной и соавт. [21], посвящённых современным подходам к диагностике ННМЗ. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что «диагностическая рентабельность проведения и назначения в первую очередь полноэкзомного или полногеномного секвенирования во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача» [75, с. 282]. Следовательно, отрицательный результат первоначального тестирования не всегда исключает генетическую причину заболевания.

При подозрении на изменения числа копий участков ДНК существенное значение имеет MLPA метод выявления делеций и дупликаций. Е. А. Фонова и соавт. указывают: «Наиболее часто используемым методом выявления дупликаций гена PMP22 является мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA)» [75, с. 285]. Значение этого метода подтверждается исследованиями наследственных нейропатий, в которых молекулярно-генетический поиск проводят поэтапно. Gülay Güleç Ceylan и соавт. подчёркивают: «Если результат MLPA отрицательный или предполагается другой тип болезни Шарко-Мари-Тута, следует выполнить целевое исследование с использованием панели генов NGS» [161, с. 237].

В исследовании G. G. Ceylan и соавторов, посвящённом алгоритмическому подходу к молекулярной диагностике наследственных нейропатий, итоговая диагностическая результативность составила 73% (47 из 64 пациентов). Авторы указывают: «Таким образом, можно утверждать, что алгоритмический молекулярный подход повышает частоту диагностики наследственных нейропатий» [161, с. 237]. Авторы описывают следующий этап обследования пациентов с отрицательным результатом MLPA: «У пациентов с нормальным результатом MLPA гена PMP22, направленных для дальнейшего генетического анализа, проводилось таргетное NGS-панельное исследование» [161, с. 235]. Эти

данные подтверждают необходимость последовательного применения методов молекулярно-генетической диагностики с учётом их возможностей и ограничений.

Развитие технологий секвенирования позволило перейти от последовательного исследования отдельных генов к одновременному анализу множества генетических участков. Е. А. Фонова и соавт. отмечают: «Секвенирование нового поколения (NGS) представляет эффективную и экономичную стратегию ускорения диагностики пациентов» [75, с. 282]. Авторы также подчёркивают, что «диагностическая рентабельность проведения и назначения в первую очередь полноэкзомного или полногеномного секвенирования во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача» [75, с. 282]. Сходный подход отражён в работе A. N. Abou Tayoun и соавт., рассматривающих развитие секвенирования как основу расширения возможностей диагностики наследственных заболеваний [87]. Таким образом, объём генетического исследования необходимо соотносить с клиническими данными и результатами предыдущих этапов обследования [228].

Диагностические возможности WES изучали О. А. Щагина и соавт. у пациентов с наследственными моторно-сенсорными нейропатиями. Авторы сообщают: «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. Ещё у 16% обследованных были выявлены кандидатные генетические варианты, требовавшие дополнительного подтверждения. В заключении исследователи подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26]. При этом авторы указывают: «Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Следовательно, обнаружение генетического варианта не завершает

диагностический процесс: необходимо установить его патогенность и сопоставить результат с клиническим фенотипом и семейным анамнезом.

H.-W. Hsueh и соавт. подчёркивают: «Панельное исследование методом секвенирования с захватом целевых участков необходимо, однако качественное клиническое и лабораторное обследование пациентов также имеет первостепенное значение». [175, с. 2583]. H.-W. Hsueh и соавт. сообщают: «Из 50 пациентов, направленных на обследование, у 43 подозревалось наличие миопатии, а у семи полинейропатии. Общая диагностическая результативность составила 58%». [175, с. 2575]. В заключении исследователи вновь обращают внимание на необходимость комплексной оценки пациентов: В заключении исследователи вновь обращают внимание на необходимость комплексной оценки пациентов: «однако качественное клиническое и лабораторное обследование пациентов также является необходимым условием» [175, с. 2583].

Дополнительные сведения представлены в работе P. Karthikeyan и соавт., в которой обследование пациентов с предполагаемой мышечной дистрофией Дюшенна проводили последовательно. Авторы указывают: «NGS проводили у пациентов с отрицательными результатами анализа на делеции и дупликации, после чего в случаях, когда варианты не были выявлены, выполняли полное экзомное секвенирование (WES)» [179 с. 189]. Авторы также подчёркивают: «Это исследование указывает на необходимость полного генетического обследования для точной диагностики пациентов и разработки соответствующих программ генетического консультирования, ведения пациентов и профилактики» [179 с. 190].

Если исследование отдельных генов или панельное секвенирование не выявляет причинного варианта, диагностический поиск может быть расширен посредством WES или WGS. О. А. Щагина и соавт. подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26]. При этом авторы указывают на необходимость дополнительной проверки выявленных вариантов:

«Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26].

A. N. Abou Tayoun и соавт., рассматривая возможности секвенирования нового поколения, отмечают: «Секвенирование нового поколения стало технологией, коренным образом изменившей возможности генетической диагностики» [87, с. 987].

Практическую значимость расширения генетического поиска продемонстрировали C. J. Record и соавт. при обследовании 1515 пациентов с болезнью Шарко-Мари-Тута и родственными наследственными нейропатиями. Авторы сообщили: «Общий прирост диагностической результативности за счёт полногеномного секвенирования во всей исследованной группе составил 3,5%» [269, с. 3144].

K. Rocca и соавт., проанализировав 12 496 экзомов пациентов с неврологическими заболеваниями, установили: «Ключевыми факторами, влияющими на частоту генотипирования локусов с экспансиями повторов, являются длина прочтения при секвенировании и набор для захвата экзома» [274, с. 1]. Авторы выявили существенные различия в частоте генотипирования отдельных локусов в зависимости от использованного набора, в частности для генов ATXN2 и HTT [274]. Полученные результаты показывают, что возможности экзомного секвенирования при выявлении экспансий повторов зависят от технических характеристик исследования [112, 113, 275].

R. Kaiyrzhanov и соавт. подчёркивают: «Многие регионы мира по-прежнему недостаточно представлены в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Авторы связывают сложности интерпретации генетических вариантов с «неполным каталогом вариантов человека в различных популяциях» [188, с. 2582]. Значимость популяционных исследований подтверждают A. N. Ahmed и соавт., которые при изучении наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Пакистане выявили

генетическую причину заболевания в пяти из девяти семей. В заключении авторы указывают: «Это исследование расширяет молекулярно-генетический спектр наследственных моторно-сенсорных нейропатий и нейропатий типа HMSN-plus в Пакистане» [90, с. 7].

Для РТ исходные эпидемиологические данные представлены в работе Р. А. Рахмонова и Т. В. Мадаминовой. Авторы сообщают: «Всего выявлено 74 больных из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм наследственных болезней нервной системы» [61, с. 94]. Исследование характеризует распространённость и клинический спектр наследственной неврологической патологии в Гиссарском районе, однако не определяет полный спектр молекулярно подтверждённых форм ННМЗ в таджикской популяции. Для решения этой задачи необходимы исследования, объединяющие клиническую оценку, генеалогический анализ и молекулярно-генетическую верификацию.

Таким образом, MLPA, панельное NGS, WES и WGS решают взаимодополняющие диагностические задачи, позволяя выявлять различные типы генетических изменений. Выбор метода определяется предполагаемым характером генетического дефекта, клиническим фенотипом и результатами предыдущих этапов обследования [238, 240, 242, 251]. При изучении ННМЗ в таджикской популяции последовательное применение этих технологий позволяет не только уточнять молекулярно-генетический диагноз, но и характеризовать спектр патогенных вариантов, выявленных у обследованных пациентов.

1.2.4. Современные терапевтические стратегии и перспективы персонализированного лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний на основе молекулярно-генетических подходов

Современные подходы к лечению ННМЗ всё больше ориентированы на молекулярные механизмы патологического процесса. Е. А. Фонова и соавт. указывают: «Выявление патогенных вариантов приводит к формированию отдельных подтипов и синдромов фенотипически идентичных заболеваний» [75, с.

282]. Генетическая верификация позволяет уточнить причину заболевания и определить, существует ли терапия, направленная на выявленный молекулярный дефект.

Наиболее заметные успехи достигнуты при СМА. С. В. Попов и соавт. отмечают: «В настоящее время в мире существует 3 препарата для патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии 5q: нусинерсен, рисдиплам и онасемноген абепарвовек» [60, с. 33]. Препараты различаются по механизму действия: одни влияют на процессинг РНК гена SMN2, другой обеспечивает доставку функциональной копии SMN1 [122, 158, 181, 122].

М. А. Ахкямова и соавт. подчёркивают значение генетических факторов при выборе терапии СМА: «для начала терапии и подбора правильного препарата важно знание не только основного модифицирующего фактора (числа копий SMN2), но и других генетических причин, которые могут повлиять на возраст манифестации болезни либо на эффективность терапии» [7, с. 62]. Таким образом, при СМА молекулярно-генетические данные необходимы не только для подтверждения диагноза, но и для индивидуализации лечебной тактики.

При прогрессирующих мышечных дистрофиях (ПМД) одним из направлений патогенетического лечения стала коррекция процессинга РНК. Е. В. Зинина и соавт. отмечают: «В настоящее время одним из эффективных и доступных видов терапии МДД является подход, нацеленный на пропуск экзонов» [28, с. 23]. Авторы также указывают на мутационно-специфический характер этого подхода [28]. Его применение зависит от варианта мутации в гене DMD, поэтому клинического диагноза миодистрофии Дюшенна недостаточно для определения показаний к конкретному препарату [251, 253].

С. Б. Артемьева и соавт. рассматривают применение экзон-скиппинг-терапии в реальной клинической практике. В их публикации отмечается, что доступная терапия «зависит от варианта мутации и может быть рекомендована примерно 1/3 пациентов» [1, с. 97]. Эти данные подчёркивают ограниченность универсального

подхода: молекулярное исследование позволяет определить, соответствует ли генетический дефект механизму действия конкретного препарата.

Другой вариант воздействия на первопричину ПМД генотерапия. И. А. Яковлев и соавт. пишут: «Сегодня имеется целый ряд геннотерапевтических методов для восстановления функции белка, утраченной в результате мутации» [85, с. 42]. При миодистрофии Дюшенна исследуются технологии доставки генетического материала и восстановления экспрессии укороченной функциональной формы дистрофина. Н. Элангкован и Г. Диксон характеризуют геноперенос с использованием аденоассоциированного вирусного вектора как «перспективный подход к лечению этого угрожающего жизни заболевания» [147, с. S303]. Вместе с тем эффективность таких методов зависит от доставки генетической конструкции в мышечную ткань, иммунных реакций и сохранности мышечных волокон [26, 123, 124, 133, 147].

Наряду с коррекцией генетического дефекта изучаются методы воздействия на вторичные механизмы повреждения мышц. Д. В. Влодавец указывает на гивиностат как «первый ингибитор гистондеацетилазы для лечения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна» [14, с. 38]. В отличие от генозаместительной терапии, этот подход направлен на регуляцию патологических процессов, возникающих вследствие недостаточности дистрофина.

В исследовании EPIDYS оценивали функциональные показатели и изменения мышечной ткани, что отражает необходимость сочетать клиническую оценку с объективными критериями эффективности лечения. Авторы указывают: «Исследование Epidys достигло первичной конечной точки, при этом по ключевым вторичным конечным точкам были получены согласующиеся результаты» [14, с. 44]. Полученные результаты подтверждают целесообразность комплексной оценки терапевтического эффекта, включающей функциональные тесты и объективные показатели состояния мышечной ткани.

Перспективы молекулярно-ориентированной терапии связаны и с применением РНК-технологий. A. Holm и соавт. указывают, что такие препараты «могут быть разработаны для избирательного взаимодействия с лекарственными мишенями, недоступными для малых молекул или моноклональных антител» [174, с. 594]. Эти технологии позволяют воздействовать на экспрессию генов и процессинг РНК, однако их применение требует подтверждения эффективности и безопасности при каждой конкретной нозологической форме.

Персонализация лечения предполагает также поиск биомаркеров, позволяющих отслеживать течение заболевания и ответ на терапию. Ф. Гальярди и соавт. рассматривают сывороточные микроРНК как потенциальный инструмент для «мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения в клинических исследованиях» [155, с. 4678]. Такие показатели могут дополнять клиническое обследование, но не заменяют оценку двигательных функций и других проявлений заболевания.

При миастении гравис выбор терапии требует учёта индивидуальных особенностей заболевания. N. E. Gilhus подчёркивает: «Основой лечения является индивидуализированная иммуносупрессивная терапия» [159, с. 2570]. N. E. Gilhus и J. J. Verschuuren отмечают: «Пациенты с миастенией гравис должны быть классифицированы по подгруппам, чтобы облегчить принятие терапевтических решений и определение прогноза» [160, с. 1023]. Эти положения относятся преимущественно к аутоиммунной миастении. При наследственных миастенических синдромах лечебная тактика определяется конкретным генетическим дефектом и нарушенным звеном нервно-мышечной передачи.

При миотонии конгенита молекулярная диагностика позволяет установить связь клинических проявлений с нарушением функции ионных каналов. Д. Дж. Кут и соавт. определяют заболевание как «генетическое заболевание скелетных мышц, связанное с гипервозбудимостью мембран и вариантами гена CLCN1» [136, с. 1072]. Выявление патогенного варианта CLCN1 помогает подтвердить диагноз и

отличить миотонию конгенита от других состояний, сопровождающихся мышечной скованностью.

Д. Бейер и Дж. Баэтс характеризуют наследственные моторные нейропатии как «клинически и генетически разнообразные заболевания, характеризующиеся зависящей от длины аксональной дегенерацией нижних мотонейронов» [140, с. 3540], при этом М. Дж. Дженнингс и соавт. подчёркивают: «Несмотря на широкое изучение молекулярной основы наследственных периферических нейропатий, интервенционные исследования фармакологической терапии отсутствуют» [179, с. 383], а К. Накамура и Ё. Сэкидзима указывают, что «Для развития персонализированной медицины необходимо совершенствовать системы генетического консультирования, включая подготовку специалистов по медицинской генетике» [230, с. 588]. Эти положения раскрывают взаимосвязь между молекулярно-генетической верификацией, определением доступных лечебных возможностей и консультированием пациентов и их семей.

Таким, образом И. А. Яковлев и соавт. указывают: «Сегодня имеется целый ряд геннотерапевтических методов для восстановления функции белка, утраченной в результате мутации» [85, с. 42]. С. В. Попов и соавт. отмечают: «В настоящее время в мире существует 3 препарата для патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии 5q: нусинерсен, рисдиплам и онасемноген абепарвовек» [60, с. 33]. М. А. Ахкямова и соавт. подчёркивают: «для начала терапии и подбора правильного препарата важно знание не только основного модифицирующего фактора (числа копий SMN2), но и других генетических причин, которые могут повлиять на возраст манифестации болезни либо на эффективность терапии» [7, с. 62]. Е. В. Зинина и соавт. указывают: «В настоящее время одним из эффективных и доступных видов терапии МДД является подход, нацеленный на пропуск экзонов» [28, с. 23]. Применение экзон-скиппинг-терапии определяется типом мутации в гене *DMD*, поэтому клинического диагноза миодистрофии Дюшенна недостаточно для выбора конкретного препарата. Другим направлением остаётся генотерапия,

однако её применение также зависит от характеристик генетического дефекта и возможностей доставки терапевтической конструкции к мышечной ткани.

Для таджикской популяции последовательное сочетание клинической диагностики, лабораторно-инструментального обследования и молекулярно-генетической верификации создаёт основу для уточнения диагноза, оценки вероятного течения заболевания и обоснованного выбора доступных лечебных стратегий. При этом результаты молекулярного исследования необходимо интерпретировать в сопоставлении с клиническим фенотипом, данными ЭНМГ и семейным анамнезом.

1.3. Персонализированная нейрогенетика как современное направление изучения наследственных нервно-мышечных заболеваний

Д. Бейер и Дж. Баэтс характеризуют наследственные моторные нейропатии как «клинически и генетически разнообразные заболевания, характеризующиеся зависящей от длины аксональной дегенерацией нижних мотонейронов» [140, с. 3540], при этом М. Дж. Дженнингс и соавт. подчёркивают: «Несмотря на широкое изучение молекулярной основы наследственных периферических нейропатий, интервенционные исследования фармакологической терапии отсутствуют» [179, с. 383], а К. Накамура и Ё. Сэкидзима указывают, что «для развития персонализированной медицины необходимо совершенствовать системы генетического консультирования, включая подготовку специалистов по медицинской генетике» [230, с. 588]. Эти положения раскрывают взаимосвязь между молекулярно-генетической верификацией, определением доступных лечебных возможностей и консультированием пациентов и их семей.

Генетическую неоднородность ННМЗ и ограничения диагностики только по клиническим признакам отражают исследования, посвящённые применению современных молекулярных методов. Х.-В. Хсюэ и соавт. заключают: «Применение NGS в этом одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2574], Е. А. Фонова и

соавт. отмечают, что «молекулярные причины остаются неизвестными почти для половины пациентов с нервно-мышечными заболеваниями» [75, с. 282], а О. А. Щагина и соавт. характеризуют НМСН как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. Г. Г. Дж. Дж. Джейлан и соавт. подчёркивают, что «молекулярная этиология может быть установлена с учётом клинического фенотипа, типа наследования и алгоритма генетического анализа» [161, с. 233], а С. Тагизаде и соавт. указывают на «преимущества WES для генетической диагностики при высокогетерогенных заболеваниях, таких как наследственные периферические нейропатии» [296, с. 426]. Приведённые положения раскрывают две взаимосвязанные проблемы: сходство клинических проявлений при различных генетических дефектах и невозможность установить молекулярную причину заболевания у части пациентов при использовании ограниченного диагностического подхода.

Расширение диагностических возможностей связано с применением WES, позволяющего одновременно исследовать большое число генов и выявлять варианты, которые трудно предположить на основании клинической картины. С. Тагизаде и соавт. указывают: «Наши результаты подтверждают преимущества использования WES для генетической диагностики высокогетерогенных заболеваний, таких как наследственные периферические нейропатии» [296, с. 426]. В их исследовании генетически подтверждённый диагноз был установлен у 27 из 58 пациентов, что составило 46,6%. А. Н. Абу-Тайун и соавт., рассматривая развитие секвенирования в клинической диагностике наследственных заболеваний, отмечают, что «NGS стала преобразующей технологией, существенно сократившей разрыв между исследовательской и клинической практикой» [87, с. 987]. Сопоставление этих положений показывает, что секвенирование расширяет возможности установления генетической причины заболевания, однако само по

себе не гарантирует получения окончательного диагноза у каждого обследованного пациента.

Значение последовательного выбора молекулярно-генетических методов подтверждают результаты исследования Г. Г. Гюлеч Джейлан и соавт., посвящённого алгоритмическому подходу к диагностике наследственных нейропатий. Авторы сообщают: «Из 64 пациентов, первоначально обратившихся по поводу нейропатии, молекулярный диагноз был установлен у 25 пациентов методом MLPA, у 18 с помощью таргетного NGS-панелирования и ещё у 4 посредством полногеномного секвенирования экзома (WES). В результате общая диагностическая эффективность составила 73% (47 пациентов)» [161, с. 238–239]. при этом О. А. Щагина и соавт. указывают, что «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 25].

Е. А. Фонова, И. Ж. Жалсанова и Н. А. Скрябин, которые подчёркивают: «Алгоритмизация молекулярной диагностики основана на последовательном анализе от поиска наиболее часто встречаемых патогенных вариантов с помощью недорогих и быстрых методов до поиска редких, ранее неописанных патогенных вариантов с помощью полногеномных полноэкзомных исследований» [75, с. 292].

С. Тагизаде и соавт., исследуя возможности полногеномного экзомного секвенирования при наследственных нейропатиях, подчёркивают: «Кроме того, функциональный анализ необходим для новых вариантов и вариантов неопределённого значения» [296, с. 426]. Авторы указывают на необходимость дополнительного изучения таких вариантов, поскольку самого факта их обнаружения недостаточно для установления патогенности.

А. Н. Абу-Тайун, Б. Крок и Н. Б. Спиннер, рассматривая ограничения секвенирования нового поколения, выделяют несколько препятствий для точной интерпретации результатов: «неполноту современных знаний о вариантах,

отсутствие данных об отдельных участках генома, мозаицизм и наличие областей с высокой гомологией» [87, с. 987–988].

Анализ родословной и генетическое консультирование дополняют молекулярно-генетическую диагностику, позволяя оценить семейный характер заболевания, уточнить предполагаемый тип наследования и определить риск передачи патологического варианта потомству. К. Накамура и Ё. Сэкидзима подчёркивают, что «для развития персонализированной медицины у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями и членов их семей необходимо создавать системы генетического консультирования, включая подготовку специалистов по медицинской генетике» [230, с. 588].

Развивая эту позицию применительно к диагностическому алгоритму, Г. Г. Гюлеч Джейлан и соавт., указывают, что «молекулярная этиология у пациентов с болезнью Шарко-Мари-Тута может быть установлена с учётом предварительной оценки, определения типа наследования посредством анализа родословной, клинического фенотипа и алгоритма генетического исследования» [161, с. 233]. Значение семейного анамнеза подтверждают Х.-В. Хсюэ и соавт.: «Положительный семейный анамнез повышал диагностическую результативность: 72,7% против 56,3% при отрицательном семейном анамнезе» [175, с. 2576]. Генеалогический анализ особенно важен при подозрении на аутосомно-рецессивные формы ННМЗ. Однако отсутствие семейных случаев не исключает наследственного заболевания, поэтому тип наследования оценивают с учётом клинических и молекулярно-генетических данных.

Персонализированная диагностика должна учитывать клиническую и генетическую неоднородность ННМЗ. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282], что затрудняет разграничение отдельных нозологических форм только по клиническим проявлениям. Х.-В. Хсюэ и соавт., подтверждая разнообразие генетических причин этих заболеваний, заключают: «Применение

NGS в этом одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2574]. Конкретизируя значение молекулярных методов для отдельной группы ННМЗ, О. А. Щагина и соавт. отмечают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 12]. Таким образом, выбор диагностического алгоритма должен соответствовать предполагаемой клинической форме и учитывать возможности и ограничения конкретного генетического метода.

Особую значимость персонализированная нейрогенетика приобретает при изучении популяций, генетические особенности которых недостаточно представлены в международных исследованиях. Р. Кайыржанов и соавт. обращают внимание на то, что «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Развивая это направление на примере наследственных моторно-сенсорных нейропатий, А. Н. Ахмед и соавт. заключают: «Это исследование расширяет молекулярно-генетический спектр наследственных моторно-сенсорных нейропатий и связанных с ними форм в Пакистане» [90, с. 11]. Сходную диагностическую задачу решают С. Тагизаде и соавт., подчёркивая, что «наши результаты демонстрируют преимущества использования полногеномного экзомного секвенирования для генетической диагностики высокогетерогенных заболеваний, таких как наследственные периферические нейропатии» [296, с. 426]. Эти исследования обосновывают необходимость изучения собственного генетического спектра ННМЗ в таджикской популяции с сопоставлением клинических проявлений, семейного анамнеза и молекулярных находок.

Таким образом, интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования ННМЗ требует комплексной оценки выявленных вариантов с учётом клинического фенотипа, семейного анамнеза, данных лабораторных и инструментальных исследований. Необходимость такого подхода обусловлена

генетической неоднородностью наследственных нейромышечных заболеваний и возможным несоответствием между отдельными клиническими проявлениями и конкретной молекулярной причиной [248, 253, 258, 262, 265].

Изучение ННМЗ в таджикской популяции позволит охарактеризовать спектр выявляемых генетических вариантов, оценить их связь с клиническими и электрофизиологическими проявлениями и уточнить диагностическую значимость отдельных молекулярных находок. Полученные данные могут стать основой для разработки диагностических алгоритмов, учитывающих особенности обследованной популяции, доступность лабораторно-инструментальных методов и возможности региональной системы здравоохранения [231, 239, 240].

1.3.1. Генотип-фенотипические корреляции и их значение в прогнозировании течения наследственных нервно-мышечных заболеваний

Изучение генотип-фенотипических корреляций занимает важное место в современной нейрогенетике, поскольку позволяет сопоставить выявленные генетические изменения с клиническими проявлениями ННМЗ. Такая оценка необходима для объяснения различий в возрасте дебюта, тяжести симптомов, характере поражения нервно-мышечной системы и темпах прогрессирования заболевания. Однако установление подобных взаимосвязей осложняется значительной генетической и клинической неоднородностью данной группы патологий [190, 191, 201, 204].

Hsueh и соавт. подчёркивают необходимость комплексной оценки пациентов при молекулярной диагностике: «Использование панели захвата необходимо, однако столь же важна качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» [175, с. 2574]. Сходную характеристику наследственным моторным нейропатиям дают Beijer и Baets, определяя их как «клинически и генетически разнообразные заболевания» [140, с. 3540]. Рассматривая возможности молекулярной диагностики при наследственных периферических нейропатиях,

Taghizadeh и соавт. отмечают: «Для новых вариантов и вариантов с неопределённой клинической значимостью необходим функциональный анализ» [296, с. 426].

Hightower и Alexander отмечают: «Предполагается, что генетические модификаторы объясняют существенные различия фенотипа, включая возраст утраты способности ходить, ответ на глюкокортикостероиды и наличие или отсутствие поражения сердца» [170, с. 6]. Применительно к спинальной мышечной атрофии Chudakova и соавт. указывают: «У людей, в том числе у братьев и сестёр, с одинаковыми нарушениями гена SMN1 могут наблюдаться существенно различающиеся типы СМА, предположительно вследствие влияния модифицирующих факторов» [132, с.11].

В свою очередь, S. Bazrafshan и соавт. обращают внимание на недостаточную изученность генетических модификаторов при наследственных нервно-мышечных заболеваниях и кардиомиопатиях. Авторы подчёркивают: «Связь между этими генетическими вариантами и сердечными нарушениями изучена недостаточно» [111, с. 27]. В заключении исследователи указывают, что «для более точной характеристики взаимосвязей генотипа и фенотипа необходимы дальнейшие исследования проявлений сердечной патологии и мутаций генов-модификаторов у пациентов с НННМЗ» [111, с. 44].

Сходную проблему рассматривают R. M. Hightower и M. S. Alexander при изучении мышечных дистрофий. По мнению авторов, генетические модификаторы могут объяснять «ключевые различия в фенотипе заболевания, включая возраст утраты способности к самостоятельной ходьбе, ответ на терапию глюкокортикостероидами и наличие или отсутствие поражения сердца у пациентов с одной и той же формой мышечной дистрофии» [170, с. 6].

Weber и соавт. подчёркивают прогностическую роль факторов, влияющих на течение мышечной дистрофии Дюшенна: «Прогностические факторы при мышечной дистрофии Дюшенна позволяют оценивать течение заболевания и индивидуализировать ведение пациентов» [312, с. 462]. Вместе с тем клинический

прогноз не может основываться только на установленном генетическом варианте, поскольку течение заболевания зависит и от других факторов.

Duan и соавт. характеризуют мышечную дистрофию Дюшенна как тяжёлое прогрессирующее заболевание: «Мышечная дистрофия Дюшенна тяжёлое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся утратой мышечной ткани» [145 с. 120]. Рассматривая причины различий в клиническом течении мышечных дистрофий, Hightower и Alexander указывают: «Предполагается, что эти генетические модификаторы объясняют существенные различия фенотипа заболевания, в том числе возраст утраты способности к самостоятельной ходьбе» [170, с. 6]. Дополняя генетическую характеристику объективной оценкой двигательной функции, Duong и соавт. подчёркивают клиническую значимость функциональных тестов:

«Три теста двигательной функции представляют собой клинически значимые конечные показатели, позволяющие оценивать изменения при мышечной дистрофии Дюшенна» [146, с. 939]. Таким образом, оценка течения заболевания требует учитывать не только генетические особенности, но и клиническую динамику, включая сохранность двигательных функций.

Ахкямова И. и соавт. указывают: «В настоящее время основным модифицирующим фактором СМА считают число копий гена SMN2» [7, с. 62]. «Число копий генов SMN1 и SMN2 варьирует в человеческой популяции, причём увеличение числа копий SMN2 обратно коррелирует с тяжестью СМА» [122, с. 1]. Однако эта зависимость не объясняет всего разнообразия клинических проявлений. Chudakova и соавт. подчёркивают: «У людей, в том числе у родных братьев и сестёр, с одинаковыми нарушениями гена SMN1 могут наблюдаться существенно различающиеся типы СМА» [132, с. 111].

Beijer и Baets подчёркивают: «Наследственные моторные нейропатии представляют собой клинически и генетически неоднородную группу заболеваний, характеризующихся аксональной дегенерацией нижних мотонейронов, зависящей

от длины аксона» [140, с. 3540]. Развивая представление о генетической неоднородности этой группы заболеваний, Bansagi и соавт. отмечают: «Многие гены являются общими для дистальных наследственных моторных нейропатий и моторной формы болезни Шарко–Мари–Тута 2-го типа, что указывает на сходство механизмов развития этих заболеваний» [110, с. 1226]. Практическую значимость комплексного генетического обследования Ceylan и соавт. формулируют следующим образом: «Диагностическая результативность нашего исследования составила 73% (47 пациентов)» [161, с. 121].

Taghizadeh и соавт. подчёркивают необходимость дополнительного изучения вариантов, клиническая значимость которых не установлена окончательно: «Кроме того, для новых вариантов и вариантов с неопределённой клинической значимостью необходим функциональный анализ» [296, с. 426]. Hsueh и соавт. также отмечают: «Использование панели генов необходимо, однако столь же обязательны качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» [175, с. 2574]. Фонова и соавт. указывают: «Алгоритмизация молекулярной диагностики основана на последовательном анализе от поиска наиболее часто встречаемых патогенных вариантов с помощью недорогих и быстрых методов…» [75, с. 292].

Ahmed и соавт. по результатам исследования пациентов из Пакистана заключают: «Настоящее исследование расширяет молекулярно-генетический спектр наследственных моторно-сенсорных нейропатий и нейропатий типа HMSN plus в Пакистане» [90, с 143]. Рассматривая проблему изучения наследственных неврологических заболеваний в Центральной Азии и Закавказье, Kaiyrzhanov и соавт. отмечают: «Несмотря на достигнутый прогресс и снижение стоимости высокопроизводительного секвенирования, многие регионы мира по-прежнему недостаточно представлены в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582].

Региональный аспект наследственной неврологической патологии отражён и в работе Рахмонова Р. и соавт. «Наследственные болезни нервной системы на

территории Гиссарского района РТ, в которой представлены данные о наследственных заболеваниях нервной системы в местной популяции» [61, с. 76].

Генотип-фенотипические корреляции позволяют уточнять молекулярную природу ННМЗ, однако выявление первичного патогенного варианта не всегда объясняет различия в тяжести клинических проявлений. Р. М. Хайтауэр и М. С. Александер указывают на различия фенотипа даже при одной форме мышечной дистрофии, связывая их, в частности, с влиянием генетических модификаторов: «Эти генетические модификаторы, как предполагается, объясняют ключевые различия в фенотипе заболевания, включая возраст утраты способности к самостоятельному передвижению, чувствительность к терапии глюкокортикостероидами, а также наличие или отсутствие поражения сердца у пациентов с одной и той же формой мышечной дистрофии» [170, с. 6].

Ш. Базрафшан и соавт. подчёркивают, что особенности сердечной патологии и роль генетических модификаторов у пациентов с ННМЗ «требуют дальнейшего изучения для более точной характеристики взаимосвязей генотипа и фенотипа» [111, с. 29]. Это обосновывает комплексную оценку молекулярно-генетических результатов с учётом клинических, семейно-анамнестических и инструментальных данных.

Для таджикской популяции такой подход позволит охарактеризовать спектр выявляемых генетических вариантов, уточнить их клиническую значимость и совершенствовать диагностику ННМЗ с учётом возможностей региональной системы здравоохранения.

1.3.2. Роль клинико-генетического подхода в выявлении редких и новых вариантов наследственных нервно-мышечных заболеваний

Ceylan и соавт., рассматривая алгоритм молекулярной диагностики наследственных нейропатий, указывают: «Молекулярная причина болезни Шарко–Мари–Тута определяется с учётом предварительной оценки, типа наследования по родословной, клинического фенотипа и алгоритма генетического анализа» [161, с.

233]. Hsueh и соавт. подчёркивают необходимость сочетания генетического исследования с клинической оценкой: «Генная панель необходима, однако качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2574]. Фонова и соавт. дополняют эту позицию, отмечая: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны, и именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 291].

Фенотипическая вариабельность наследственных нервно-мышечных заболеваний затрудняет интерпретацию генетических результатов. Evangelista и соавт. отмечают: «Мутации в гене TRPV4 характеризуются широким спектром фенотипических проявлений и различной степенью тяжести заболевания» [56, с. 516]. Taghizadeh и соавт. указывают на необходимость сопоставления выявленных вариантов с клиническими проявлениями: «Выявленные варианты оценивались на предмет соответствия клиническому фенотипу пациентов» [296, с. 427]. В отношении новых вариантов и вариантов с неопределённой клинической значимостью те же авторы подчёркивают: «Для новых и неопределённых вариантов необходим функциональный анализ» [296, с. 426]. Hsueh и соавт. также отмечают, что «качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» остаётся необходимым условием молекулярной диагностики [175, с. 2574].

Значимость клинико-генетического подхода особенно велика при исследовании популяций, недостаточно представленных в международных генетических базах. Ahmed и соавт. заключают: «Настоящее исследование расширяет молекулярно-генетический спектр наследственных моторно-сенсорных нейропатий и нейропатий типа HMSN plus в Пакистане» [90, с. 87]. Kaiyrzhanov и соавт. обращают внимание на то, что «Многие регионы мира по-прежнему недостаточно представлены в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582].

Региональную значимость изучения наследственной патологии подтверждают Рахмонов Р.А. и др.: «В РТ были проведены аналогичные

эпидемиологические исследования, однако изучены лишь отдельные нозологии НБНС в определённых регионах страны, в частности по Хатлонской области и в Исфаринском районе республики» [61, с. 94].

Клинико-генетический подход предполагает комплексную оценку родословной, клинического фенотипа и результатов молекулярно-генетического исследования. В международных рекомендациях A.G. Nairs и соавт. подчёркивают необходимость первоначальной оценки фенотипа для выбора стратегии генетического тестирования, а при отрицательных или неоднозначных результатах повторной клинической оценки [229]. Интерпретация выявленных вариантов также требует учёта семейного анамнеза и данных о сегрегации варианта в семье [225].

Для таджикской популяции такой подход важен при изучении регионального спектра ННМЗ, оценке клинической значимости выявленных вариантов и уточнении генотип-фенотипических взаимосвязей. Полученные данные могут способствовать совершенствованию диагностических алгоритмов с учётом генетических особенностей обследованной группы и доступности молекулярных исследований в Таджикистане.

1.3.3. Значение изучения отдельных популяций для формирования генетических регистров и развития персонализированной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний

Современный этап развития нейрогенетики характеризуется переходом от изучения отдельных наследственных заболеваний к комплексному анализу их генетического спектра в различных популяциях. Формирование популяционных данных по ННМЗ позволяет уточнять распространённость отдельных форм, выявлять редкие и патогенные варианты, устанавливать особенности их клинических проявлений и совершенствовать диагностические алгоритмы с учётом региональной специфики [45, 56, 77, 100, 147, 183, 290].

При этом применение современных молекулярно-генетических методов подтверждает значительное разнообразие наследственной патологии. Так, D. Beijer

и J. Baets характеризуют наследственные моторные нейропатии как «клинически и генетически разнообразные заболевания, характеризующиеся длино-зависимой аксональной дегенерацией нижних мотонейронов» [140, с. 3540].

Проблему изучения генетического разнообразия в различных популяциях рассматривают R. Kaiyrzhanov и соавт.: «Многие регионы мира по-прежнему недостаточно представлены в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582].

Практическое значение современных молекулярно-генетических методов раскрывают Е. А. Фонова, И. Ж. Жалсанова и Н. А. Скрябин: «Секвенирование нового поколения (NGS) представляет эффективную и экономичную стратегию ускорения диагностики пациентов, в том числе и на молекулярно-генетическом уровне» [75, с. 282].

Возможности полноэкзомного секвенирования при генетически гетерогенной патологии подчёркивают S. Taghizadeh и соавт.: «Наши результаты подчёркивают преимущество использования WES для генетической диагностики высокогетерогенных заболеваний, таких как наследственные периферические нейропатии» [296, с. 426].

Значение региональных исследований для расширения представлений о генетическом спектре наследственной патологии показывают A. N. Ahmed и соавт.: «Это исследование расширяет молекулярно-генетический спектр наследственных моторно-сенсорных нейропатий и нейропатий типа HMSN plus в Пакистане» [90, с 94].

Региональную основу для дальнейшего изучения наследственной патологии в РТ составляют результаты исследования Р. А. Рахмонова и Т. В. Мадаминовой: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94].

Таким образом, исследования разных авторских коллективов обосновывают необходимость изучения ННМЗ с учётом популяционной специфики. Для

таджикской популяции это направление имеет значение для уточнения клинико-молекулярно-генетического спектра заболеваний, формирования регионального регистра и совершенствования персонализированной диагностики.

Таким образом, в главе 1 на основании анализа современной отечественной и зарубежной литературы рассмотрены основные клинические, эпидемиологические, диагностические и молекулярно-генетические аспекты ННМЗ. Согласно современным представлениям, эта группа объединяет заболевания с различными механизмами наследования, возрастом дебюта, клиническими проявлениями, темпами прогрессирования и степенью функциональных нарушений [193]. При этом сходство клинических проявлений заболеваний, обусловленных различными генетическими дефектами, наряду с вариабельностью фенотипа внутри одной нозологической формы затрудняет раннюю диагностику и установление этиологии заболевания. В связи с этим клиническая оценка должна дополняться анализом семейного анамнеза и результатами лабораторных, электрофизиологических и молекулярно-генетических исследований [128, 129, 130].

Современный диагностический алгоритм при ННМЗ предусматривает последовательное применение клинического и клинико-генеалогического обследования, электрофизиологических и биохимических методов с последующим молекулярно-генетическим подтверждением предполагаемого диагноза [101, 109, 110, 118, 119, 164]. Внедрение методов MLPA, NGS, WES и WGS расширило возможности выявления различных типов генетических изменений, включая изменения числа копий генов, редкие патогенные варианты и ранее не описанные генетические дефекты [164, 177, 178]. Однако обнаружение генетического варианта само по себе не всегда позволяет установить его клиническое значение. Интерпретация результатов требует сопоставления выявленного изменения с фенотипом пациента, характером наследования, семейным анамнезом и другими диагностическими данными [241, 237, 244].

Отдельное направление современных исследований связано с изучением генотип-фенотипических взаимосвязей, позволяющих оценивать соответствие между молекулярно-генетическими особенностями заболевания и его клиническими проявлениями. Результаты зарубежных исследований указывают на значение такого сопоставления для уточнения диагноза, характеристики клинической вариабельности и определения возможных прогностических ориентиров [276, 277, 281, 282]. Вместе с тем выраженность клинических проявлений может различаться даже у пациентов с близкими генетическими характеристиками, что ограничивает возможность однозначного прогнозирования течения заболевания только на основании генетического результата.

Дополнительного изучения требуют редкие и ранее не охарактеризованные варианты, а также особенности генетического спектра ННМЗ в популяциях, недостаточно представленных в международных геномных исследованиях [283, 302, 303, 304]. В этой связи формирование региональных клинико-молекулярных баз данных и регистров приобретает значение для систематизации сведений о распространённых и редких генетических вариантах, совершенствования медико-генетического консультирования и развития персонализированной диагностики [299, 306, 309, 313, 314].

Для РТ изучение ННМЗ имеет особую научную и практическую значимость. Несмотря на наличие отдельных исследований наследственной патологии нервной системы, сведения о клинической структуре и молекулярно-генетических характеристиках ННМЗ в таджикской популяции остаются ограниченными [61, 188]. Недостаточная систематизация таких данных затрудняет комплексную оценку спектра нервно-мышечной патологии, особенностей её клинического течения и характера наследования, а также сопоставление результатов, полученных в таджикской поппуляции, с данными зарубежных популяционных исследований.

В связи с этим комплексное изучение клинических, генеалогических, электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических

характеристик ННМЗ в таджикской популяции представляет собой обоснованное направление научного исследования. Полученные данные позволят уточнить клиническую и генетическую структуру изучаемой патологии, охарактеризовать выявленные патогенные и редкие генетические варианты, исследовать особенности генотип-фенотипических взаимосвязей и определить направления дальнейшего изучения наследственной нервно-мышечной патологии в регионе. Результаты исследования также могут послужить научной основой для формирования регионального генетического регистра и совершенствования диагностических подходов с учётом клинических и молекулярно-генетических особенностей пациентов таджикской популяции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, характеристика обследованных пациентов и критерии формирования исследуемой группы

Исследование имело ретроспективно-проспективный обсервационный клинико-молекулярно-генетический дизайн. У обследованных пациентов изучали клинические признаки ННМЗ, семейную отягощённость и предполагаемые типы наследования. Результаты молекулярно-генетического исследования сопоставляли с фенотипом и течением заболевания.

Исследование проводили на кафедре неврологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». Для консультации и обследования направлялись пациенты из различных регионов РТ.

На первом этапе уточняли жалобы и анамнез: возраст возникновения симптомов, порядок их появления и изменения в дальнейшем. Неврологический осмотр был направлен на оценку распределения двигательного дефицита и сопутствующих проявлений предполагаемого ННМЗ. У всех пациентов собирали семейный анамнез; при наличии родственников со сходной клинической картиной устанавливали степень родства и возраст начала заболевания.

Сведения о родственниках использовали для построения родословной и предположительной оценки типа наследования. Полученные клинические данные затем сопоставляли с результатами ЭНМГ и лабораторного обследования. Такой порядок позволял уточнять уровень поражения до интерпретации генетической находки.

В исследование вошли 200 пациентов из 75 семей с клиническими признаками различных форм ННМЗ. При отборе учитывали особенности фенотипа, семейный анамнез, возраст дебюта, результаты инструментальной и лабораторной диагностики. На основании этих сведений определяли

предварительную клиническую форму заболевания и необходимый объём дальнейшего обследования.

Электрофизиологическое обследование применяли для характеристики состояния периферических нервов и мышц. Биохимические показатели учитывали при дифференциации клинических форм ННМЗ. Показания к молекулярно-генетическому исследованию определяли индивидуально на основании клинических и дополнительных диагностических данных.

При описании каждого наблюдения разграничивали возраст пациента на момент обследования, возраст появления первых симптомов и продолжительность заболевания. Отдельно фиксировали распределение мышечной слабости и её динамику. Если заболевание отмечалось у нескольких родственников, анализировали передачу признака между поколениями и родственными линиями.

Отдельно регистрировали место постоянного проживания пациента: регион, городскую либо сельскую местность. В дальнейшем эти сведения сопоставляли с клиническими и генетическими характеристиками обследованных.

Каждую молекулярную находку сопоставляли с клиническим фенотипом пациента, временем начала заболевания, выраженностью двигательного дефицита и семейными сведениями. Такой анализ использовали для оценки клинического соответствия генетического варианта.

2.1.1. Формирование исследуемой группы и клиническая характеристика обследованных пациентов

Кандидатами для включения были пациенты, у которых при первичном неврологическом осмотре выявляли признаки наследственного поражения нервно-мышечной системы. На этом этапе формулировали предполагаемую нозологическую форму и определяли наиболее вероятный уровень поражения.

Основанием для углублённого обследования служили прогрессирующая мышечная слабость, изменение походки, снижение двигательной активности, нарушения мышечного тонуса и другие двигательные симптомы. По их

распределению и сопутствующим признакам предполагали преимущественное поражение мышц, периферических нервов, мотонейронов либо нервно-мышечного соединения.

Анамнез включал возраст дебюта, последовательность появления симптомов и дальнейшие изменения двигательных возможностей. При осмотре оценивали локализацию и выраженность мышечной слабости, а также возможные системные проявления. Сведения о родственниках со сходным заболеванием рассматривали как отдельную составляющую клинической характеристики.

После клинико-неврологического обследования пациентов распределили по пяти основным группам НННМЗ:

1. прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - 90 пациентов;

2. наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) - 82 пациента;

3. спинальная мышечная атрофия (СМА) - 11 пациентов;

4. миотонические синдромы (Мс) - 7 пациентов;

5. наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (НМ) - 10 пациентов.

Общая численность исследуемой группы составила 200 человек.

Для уточнения семейной отягощённости собирали сведения о заболевших родственниках, степени родства и возрасте появления у них первых симптомов. Если сходное заболевание отмечалось у двух и более членов семьи, составляли родословную. Случаи кровнородственных браков регистрировали отдельно и учитывали при определении предполагаемого типа наследования.

Для каждого участника регистрировали демографические сведения, регион и тип населённого пункта проживания, семейную отягощённость и результаты диагностических исследований. Эти данные использовали при сравнении клинических групп и сопоставлении фенотипа с генетическими находками.

Предварительную нозологическую классификацию проводили по клиническому фенотипу с учётом родословной, электрофизиологических и

лабораторных данных. Молекулярные результаты использовали для уточнения предполагаемой этиологии и анализа её соответствия клиническим проявлениям.

2.1.2. Критерии включения и исключения пациентов

Критериями включения в исследование являлись:

1. наличие клинических признаков ННМЗ одной из изучаемых групп: ПМД, НМСН, СМА, Мс или НМ;
2. возраст от 1 года до 60 лет на момент обследования;
3. результаты клинико-неврологического обследования, позволяющие оценить фенотип, предполагаемый уровень поражения нервно-мышечной системы и выраженность функциональных нарушений;
4. сведения о семейном анамнезе, достаточные для предположения аутосомно-доминантного (АД), аутосомно-рецессивного (АР) либо Х-сцепленного типа наследования;
5. наличие результатов дополнительных исследований, необходимых для уточнения диагноза: ЭНМГ, лабораторного обследования и/или молекулярно-генетического анализа;
6. постоянное проживание на территории Республики Таджикистан;
7. добровольное информированное согласие пациента либо его законного представителя на участие в исследовании и предусмотренные диагностические процедуры.

Основаниями для исключения из исследования являлись:

1. приобретённые нервно-мышечные заболевания, не относящиеся к наследственной патологии;
2. воспалительные, аутоиммунные или инфекционные заболевания мышц и периферических нервов, клинически сходные с ННМЗ;
3. токсическое или лекарственно-индуцированное поражение мышечной ткани и периферических нервов;

4. тяжёлые сопутствующие заболевания, препятствующие полноценному клинико-неврологическому обследованию;
5. недостаточность клинических сведений для определения фенотипа заболевания;
6. отсутствие информированного согласия пациента или его законного представителя.

2.2. Методы клинико-генетического обследования

2.2.1. Сбор и анализ семейного анамнеза: генеалогический метод

Семейный анамнез собирали при беседе с пациентами и доступными для опроса родственниками. Выясняли, наблюдались ли в семье сходные симптомы, в каком возрасте начиналось заболевание у других членов семьи и как оно протекало. Отдельно уточняли случаи раннего ограничения трудоспособности и инвалидизации.

Родословную составляли для каждого пациента. Она охватывала не менее трёх поколений, а при наличии достаточных сведений включала четвёртое поколение. Отмечали пол, возраст и родство членов семьи, сведения о заболевании и известных клинических признаках. При повторных случаях оценивали их распределение по поколениям и линиям родства.

Родословные оформляли с использованием общепринятых международных условных обозначений. В них разграничивали заболевших, клинически здоровых родственников и лиц, о состоянии здоровья которых достоверных сведений не было.

При предположении типа наследования учитывали характер повторения заболевания между поколениями, пол заболевших и передачу симптомов по материнской либо отцовской линии. Рассматривали аутосомно-доминантное (АД), аутосомно-рецессивное (АР) и Х-сцепленное наследование. Вывод, сделанный по родословной, оценивали совместно с результатами генетического исследования.

Случаи кровнородственных браков регистрировали отдельно. Уточняли степень родства родителей пациента и сведения о других заболевших членах семьи. Эти данные сопоставляли с предполагаемым типом наследования и молекулярно-генетическим заключением, не рассматривая наличие родственного брака как самостоятельное доказательство причинного механизма.

При характеристике семей фиксировали регион проживания и происхождение, а также демографические сведения, необходимые для дальнейшего сравнения клинических и генетических данных.

Генеалогические сведения анализировали совместно с неврологическим статусом и результатами генетического тестирования. При этом учитывали возраст дебюта, особенности фенотипа, наличие других заболевших членов семьи и выявленные генетические варианты.

2.2.2. Клиническая оценка неврологического статуса и функциональных нарушений

Неврологический статус оценивали по единому протоколу. Основными задачами осмотра были установление предполагаемого уровня поражения, описание фенотипа и оценка выраженности двигательных нарушений.

Анамнестические данные позволяли определить время появления первых признаков, последовательность развития симптомов и темпы их нарастания. Отдельно уточняли распределение мышечной слабости и наличие родственников со сходными неврологическими проявлениями.

Мышечную силу определяли по шкале MRC (Medical Research Council Scale) от 0 до 5 баллов с исследованием основных мышечных групп верхних и нижних конечностей. Наряду со степенью снижения силы оценивали её распределение; выделяли проксимальный, дистальный и смешанный варианты мышечной слабости.

Повседневную самостоятельность оценивали по индексу Бартел (Barthel Index). Учитывали способность пациента принимать пищу, осуществлять личную гигиену, одеваться, пользоваться туалетом, перемещаться, ходить и подниматься по лестнице. Более высокий суммарный балл соответствовал меньшей зависимости от посторонней помощи.

Неврологический осмотр включал исследование мышечного тонуса и выявление атрофий, псевдогипертрофий, фасцикуляций, миотонических проявлений и контрактур. Отмечали деформации позвоночника и суставов.

Двигательные возможности характеризовали по способности самостоятельно передвигаться, вставать из положения сидя и лёжа, подниматься по лестнице и сохранять равновесие при ходьбе. Учитывали симптом Говерса и потребность во вспомогательных средствах передвижения.

У пациентов с НМСН дополнительно исследовали сухожильные рефлексы и тактильную, температурную и вибрационную чувствительность. Фиксировали дистальные мышечные атрофии, деформации стоп и другие сенсомоторные нарушения.

При миотонических синдромах оценивали наличие и выраженность миотонического феномена, условия его возникновения и особенности расслабления мышц после сокращения. Изменение симптомов при повторных движениях также учитывали при характеристике фенотипа.

У пациентов с наследственными нарушениями нервно-мышечной передачи определяли выраженность мышечной утомляемости и суточные колебания симптомов. Уточняли вовлечение глазодвигательной, бульбарной и скелетной мускулатуры.

Показатели MRC и индекса Бартел сопоставляли с лабораторными, электрофизиологическими и молекулярно-генетическими результатами.

2.2.3. Методы дифференциации миопатического и нейрогенного вариантов поражения при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

Миопатический и нейрогенный варианты поражения разграничивали по сочетанию клинических симптомов, электрофизиологических изменений и биохимических показателей. Результат этой оценки учитывали при определении фенотипической группы и выборе направления молекулярно-генетического поиска.

При клинической оценке определяли возраст дебюта, темпы прогрессирования и распределение мышечной слабости: преимущественно проксимальное или дистальное, симметричное либо асимметричное. Учитывали мышечные атрофии, псевдогипертрофии, фасцикуляции, признаки миотонии и изменения чувствительности.

Миопатический характер поражения предполагали прежде всего при ПМД и миотонических синдромах. Оценивали преимущественно проксимальную слабость, сохранность чувствительности, сухожильные рефлексы, активность мышечных ферментов и данные ЭМГ.

Нейрогенный вариант рассматривали преимущественно при НМСН и СМА. При этом обращали внимание на дистальную слабость, мышечные атрофии, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов и чувствительные расстройства. Дифференциально-диагностическое значение имели признаки поражения периферических нервов либо мотонейронов по данным электрофизиологического исследования.

При электрофизиологическом обследовании оценивали проведение импульса по двигательным и чувствительным нервам, амплитуду моторных и сенсорных ответов. Игольчатая ЭМГ позволяла регистрировать спонтанную активность и признаки денервации.

Лабораторная часть обследования включала определение КФК, ЛДГ, АСТ и АЛТ. Активность этих ферментов учитывали как дополнительную характеристику возможного повреждения мышечной ткани.

Заключение о преимущественном уровне поражения основывали на согласованности клинической картины, данных ЭНМГ и лабораторных исследований. После уточнения фенотипа определяли, какие генетические изменения наиболее целесообразно исследовать в конкретном наблюдении.

2.2.4. Фенотипическая классификация наследственных нервно-мышечных заболеваний

При фенотипической классификации ННМЗ исходили из клинической картины, возраста начала и дальнейшего течения заболевания, характера двигательных нарушений и преимущественного уровня поражения. Дополнительно принимали во внимание семейный анамнез и предполагаемый тип наследования.

Выделяли пять основных клинических групп: ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. В пределах этих групп впоследствии сопоставляли клинические, электрофизиологические, биохимические и молекулярно-генетические данные.

К группе ПМД относили пациентов с преимущественно миопатическим поражением. Фенотип характеризовали по возрасту дебюта, локализации мышечной слабости и темпам прогрессирования; при осмотре отмечали атрофии, псевдогипертрофии, контрактуры и степень ограничения двигательной активности.

При НМСН ведущими критериями служили признаки поражения периферических нервов: двигательные и чувствительные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, дистальные мышечные атрофии и деформации стоп или кистей. Учитывали также характер и скорость прогрессирования заболевания.

Пациентов с СМА выделяли по клиническим признакам поражения двигательных нейронов передних рогов спинного мозга. Оценивали возраст

дебюта, степень мышечной гипотонии и атрофии, сохранённые двигательные возможности и особенности течения заболевания.

Миотонические синдромы характеризовали по степени нарушения расслабления мышц после сокращения, выраженности миотонического феномена, условиям его появления или усиления, возрасту начала заболевания и последующему течению.

При наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи оценивали патологическую мышечную утомляемость и её колебания в течение дня, вовлечение глазодвигательной, бульбарной и скелетной мускулатуры, а также клиническую динамику.

Принятая фенотипическая классификация использовалась для сопоставления клинических проявлений с данными ЭНМГ, биохимических исследований и молекулярно-генетической верификации. Это позволяло оценивать генотип-фенотипические связи в обследованной группе пациентов из РТ.

2.3. Методы инструментальной и лабораторной диагностики

2.3.1. Электрофизиологические методы: электронейромиография и игольчатая электромиография

Электрофизиологическое обследование было направлено на уточнение уровня поражения нервно-мышечной системы. Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) и игольчатая электромиография (ЭМГ) применялись с учётом предполагаемой нозологической формы и клинических проявлений.

ЭНМГ и игольчатую ЭМГ выполняли в отделении функциональной диагностики Научно-медицинского центра «Шифобахш» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ. Исследования проводили врачи функциональной диагностики на нейромиографическом комплексе Neuro-MEP-Micro (Россия) по стандартным диагностическим протоколам.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с ННМЗ по клиническим группам и цели электрофизиологического исследования

Клиническая группа ННМЗ	Количество пациентов (n)	Основная цель электрофизиологической оценки
ПМД	90	Выявление миопатического характера изменений и дифференциация с нейрогенным поражением
НМСН	82	Оценка поражения периферических нервов, определение аксонального или демиелинизирующего характера изменений
СМА	11	Выявление признаков поражения мотонейрона и денервационно-реиннервационных изменений
Мс	7	Определение признаков нарушения мышечной возбудимости и регистрация миотонических феноменов
НМ	10	Оценка состояния нервно-мышечной передачи
Всего	200	Комплексная оценка уровня поражения нервно-мышечной системы

Объём электрофизиологического исследования определяли индивидуально по результатам клинического осмотра, учитывая предполагаемый уровень поражения и распределение мышечной слабости. ЭНМГ и игольчатая ЭМГ служили для разграничения миопатических и нейрогенных изменений, а также для выявления нарушений нервно-мышечной передачи.

При стимуляционной ЭНМГ исследовали двигательные и чувствительные волокна нервов верхних и нижних конечностей. Регистрировали скорость проведения импульса, дистальную латентность, амплитуду моторного ответа и показатели сенсорной проводимости. По совокупности результатов оценивали аксональный, демиелинизирующий либо смешанный характер поражения периферических нервов.

Игольчатую ЭМГ применяли для исследования потенциалов двигательных единиц при произвольном сокращении и регистрации спонтанной мышечной активности. Отдельно отмечали наличие фасцикуляций и миотонических разрядов.

При анализе ЭМГ обращали внимание на признаки активной денервации, в том числе фибрилляции и позитивные острые волны, а также на амплитуду, длительность и форму потенциалов двигательных единиц. Интерпретацию проводили с учётом клинического фенотипа и предполагаемой локализации поражения.

Исследуемые нервы и мышечные группы подбирали в зависимости от распределения слабости и предполагаемой формы ННМЗ.

Электрофизиологические результаты сопоставляли с клиническими и биохимическими показателями, уточняя фенотип заболевания и объём последующей молекулярно-генетической диагностики.

2.3.2. Биохимические методы исследования и оценка лабораторных маркеров мышечного повреждения при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

Биохимическое обследование проводили для оценки признаков мышечного повреждения и уточнения характера патологического процесса. Результаты использовали при дифференциальной диагностике отдельных форм ННМЗ.

Исследования выполняли в центральной клинико-диагностической лаборатории Научно-медицинского центра «Шифобахш» МЗ и СЗН РТ. Венозную кровь получали утром натощак после стандартной подготовки пациента. Обработку образцов проводили согласно лабораторным протоколам; показатели определяли на автоматических биохимических анализаторах.

Программа лабораторного обследования включала:

определение креатинфосфокиназы (КФК) как основного биохимического маркера повреждения скелетной мускулатуры;

определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как показателя клеточного повреждения и активности деструктивных процессов;

оценку активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в качестве дополнительных ферментативных показателей цитолитических изменений;

общие клинические анализы крови и мочи для характеристики состояния пациента и исключения вторичных причин мышечного поражения.

Основным биохимическим показателем служила активность КФК. Её повышение рассматривали как возможный признак повреждения мышечной ткани, наиболее характерный для первично-мышечной патологии, в частности ПМД.

Полученные значения КФК соотносили с возрастом и длительностью заболевания, распределением мышечной слабости, результатами ЭНМГ и последующей генетической верификации.

ЛДГ оценивали как дополнительный, неспецифичный показатель повреждения тканей. Поэтому повышение её активности интерпретировали только вместе с другими лабораторными результатами и клиническими признаками.

Определение АСТ и АЛТ включали в оценку гиперферментемии. При анализе учитывали, что повышение активности трансаминаз возможно не только при патологии печени, но и при повреждении скелетных мышц, особенно у пациентов с ПМД.

При НМСН и СМА мышечные ферменты использовали главным образом для разграничения нейрогенного и первично-мышечного поражения. Отсутствие выраженной гиперферментемии сопоставляли с неврологическими и электрофизиологическими данными.

Биохимические показатели включали в индивидуальную клиническую характеристику и учитывали при сопоставлении фенотипа с электрофизиологическими и молекулярно-генетическими результатами.

2.4. Методы молекулярно-генетического исследования

Молекулярно-генетическую диагностику выполняли для уточнения предполагаемой наследственной этиологии заболевания. Обнаруженные изменения использовали при нозологической верификации и анализе соответствия генотипа клиническому фенотипу. Генетическую находку не рассматривали изолированно от данных обследования пациента.

Направление генетического поиска определяли после оценки клинического фенотипа, родословной, электрофизиологических и лабораторных данных. Конкретный метод выбирали с учётом предполагаемой нозологической формы и вероятного типа генетического изменения.

Образцы венозной крови для ДНК-анализа получали на кафедре неврологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» после оформления информированного согласия пациента или его законного представителя.

Углублённую генетическую диагностику выполняли в рамках меморандума о научно-исследовательском сотрудничестве с международной генетической лабораторией Института неврологии Университетского колледжа Лондона (Великобритания), специализирующейся на редких наследственных заболеваниях нервной системы.

В зависимости от клинических показаний применяли следующие методы молекулярно-генетического исследования.

Метод MLPA использовали для выявления крупных делеций и дупликаций, изменяющих число копий отдельных участков генов. С его помощью исследовали, в частности, гены DMD, SMN1/SMN2 и PMP22, связанные с различными формами ННМЗ.

Секвенирование нового поколения (NGS) применяли для параллельного анализа генов, ассоциированных с наследственными поражениями нервно-мышечной системы. Генетические панели использовали прежде всего при

клинически и генетически неоднородных заболеваниях, когда сходная симптоматика могла быть обусловлена изменениями разных генов.

Секвенирование по Сэнгеру проводили для подтверждения отдельных обнаруженных вариантов, а при необходимости - для дополнительного исследования соответствующих участков генов у пациента и членов его семьи.

В диагностически сложных случаях объём молекулярного исследования расширяли, в том числе за счёт анализа экзома. Это было необходимо при поиске редких или недостаточно изученных генетических изменений, предположительно связанных с наблюдаемым заболеванием.

Клиническую интерпретацию выявленных вариантов проводили с учётом возраста дебюта, распределения и выраженности основных симптомов, характера прогрессирования заболевания и семейного анамнеза. Принимали во внимание и предполагаемый тип наследования, установленный при анализе родословной.

Выявленные варианты классифицировали в соответствии с рекомендациями ACMG, выделяя патогенные, вероятно патогенные, варианты неопределённого клинического значения, вероятно доброкачественные и доброкачественные.

При сложном клиническом фенотипе и недостаточности клинико-генетических данных для окончательного уточнения диагноза у отдельных пациентов дополнительно проводили морфологическое исследование биологического материала.

Молекулярно-генетические результаты сопоставляли с неврологическим статусом, данными родословной, электрофизиологическими и лабораторными показателями. Эти сведения использовали для характеристики наследственной природы заболевания, типов наследования и генотип-фенотипических взаимосвязей у обследованных пациентов из РТ.

2.5. Методы оценки мультисистемных проявлений и факторов тяжести клинического течения наследственных нервно-мышечных заболеваний

При обследовании пациентов с ННМЗ наряду с неврологическим статусом оценивали возможное вовлечение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также опорно-двигательного аппарата. Объём дополнительной диагностики определяли по клиническим проявлениям, продолжительности заболевания и степени двигательного дефицита.

Кардиологическое обследование проводили на базе Национального медицинского центра «Шифобахш» МЗ и СЗН РТ. Регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в стандартных 12 отведениях; по клиническим показаниям выполняли эхокардиографию (Эхо-КГ).

ЭКГ регистрировали с помощью многоканального электрокардиографа. Анализировали частоту сердечных сокращений, нарушения ритма и проводимости, изменения реполяризации и возможные признаки поражения миокарда.

Эхо-КГ проводили по стандартному кардиологическому протоколу на ультразвуковой системе экспертного класса GE Vivid S70 (General Electric Healthcare, США). Определяли размеры камер сердца, толщину стенок миокарда, сократительную функцию и фракцию выброса левого желудочка; оценивали клапанный аппарат и признаки кардиомиопатии.

При ПМД кардиологическое обследование имело особое значение ввиду возможного поражения миокарда вследствие нарушений структуры мышечных белков.

Функцию дыхательной системы исследовали прежде всего при выраженной прогрессирующей мышечной слабости и двигательном дефиците. Показаниями к дополнительной оценке служили нарушения осанки, деформации грудной клетки и симптомы возможного вовлечения дыхательной мускулатуры.

Спирометрию выполняли на компьютеризированном комплексе Spirobank II (MIR, Италия). Определяли жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) и объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1).

Показатели функции внешнего дыхания интерпретировали с учётом возраста, клинической формы ННМЗ, выраженности мышечной слабости и длительности заболевания.

Ортопедическую оценку проводили при двигательных нарушениях и признаках вторичных деформаций. При осмотре определяли наличие сколиоза, нарушений осанки, гиперлордоза, контрактур крупных суставов, деформаций стоп и ограничения объёма движений.

При выраженных изменениях по показаниям назначали дополнительные инструментальные исследования костно-суставной системы для уточнения характера и степени деформаций.

Кардиологические, респираторные и ортопедические результаты учитывали при общей характеристике клинического состояния, сопоставляя их с формой ННМЗ, выраженностью двигательного дефицита и длительностью заболевания.

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Первичную базу данных формировали и кодировали в Microsoft Excel 2016; в этой же программе составляли сводные таблицы. Статистический анализ выполняли с использованием IBM SPSS Statistics v.25.0 (IBM Corp., США).

Методы анализа выбирали с учётом типа переменных и характера распределения количественных показателей. Оценивали клинико-генетическую структуру ННМЗ, сопоставляли основные фенотипические группы, типы наследования и распределение выявленных молекулярно-генетических вариантов.

Нормальность распределения количественных показателей оценивали до межгрупповых сравнений. При объёме выборки $n \leq 50$ применяли критерий Шапиро-Уилка, при $n > 50$ - критерий Колмогорова-Смирнова.

Количественные признаки с распределением, отличавшимся от нормального, представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1-Q3]. Категориальные переменные описывали абсолютными значениями и относительной частотой n (%).

Для сравнения категориальных признаков между группами ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ использовали критерий χ^2 Пирсона. Анализировали различия клинических признаков, типов наследования, семейной отягощённости и демографических характеристик.

При малочисленных наблюдениях и ожидаемой частоте менее 5 в отдельной ячейке применяли точный двусторонний критерий Фишера, в частности при анализе редких форм ННМЗ и отдельных генетических вариантов.

Количественные показатели нескольких независимых групп сравнивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При выявлении межгрупповых различий выполняли парные сравнения по критерию Манна-Уитни с учётом необходимости коррекции при множественном тестировании.

Корреляционный анализ применяли для изучения связей между характеристиками заболевания. Рассматривали возраст дебюта, выраженность двигательного дефицита, предполагаемый тип наследования, клинический фенотип и результаты генетических исследований. Установленная статистическая связь не рассматривалась как самостоятельное доказательство причинного влияния конкретного варианта.

При множественных статистических сравнениях применяли поправку Холма для контроля вероятности ошибки I рода.

Все статистические критерии использовали в двустороннем варианте. Порогом статистической значимости служило $p < 0,05$. При оценке результатов

учитывали также клиническую значимость различий и небольшую численность отдельных групп редких наследственных заболеваний.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

3.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика обследованных пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеванияями

Обследованы 200 пациентов из 75 семей, проживающих в различных регионах РТ, с клинически установленными формами ННМЗ. В выборку вошли больные с преимущественным поражением скелетных мышц, периферических нервов, мотонейронов и нервно-мышечных соединений.

На момент обследования возраст больных составлял от 1 года до 60 лет. Заболевания манифестировали в разные возрастные периоды: от раннего детства до зрелого возраста. Время появления первых симптомов и последующее течение зависели от клинической формы ННМЗ.

Для клинической характеристики выборки анализировали возраст дебюта, пол, течение заболевания, семейный анамнез и регион проживания. В генеалогическом анализе отдельно учитывали повторные случаи заболевания среди родственников и наличие кровнородственных браков.

Обследованные распределялись между пятью клиническими группами: ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Наибольшее число наблюдений приходилось на ПМД и НМСН; остальные формы встречались реже.

Из 200 обследованных пациентов к группе ПМД отнесены 90, к НМСН - 82, к СМА - 11, к Мс - 7, к НМ - 10 пациентов.

Далее приведены количественная структура выборки, демографические характеристики и особенности клинического течения в каждой из указанных групп.

3.1.1. Структура наследственных нервно-мышечных заболеваний и распределение пациентов по основным нозологическим формам заболевания

В нозологической структуре обследованных преобладали ПМД и НМСН. СМА, НМ и Мс составляли меньшую часть наблюдений.

ПМД диагностированы у 90 пациентов (45,0%). Для этой группы были характерны прогрессирующая мышечная слабость, уменьшение двигательных возможностей и функциональные ограничения разной степени выраженности, обусловленные преимущественным поражением мышечной ткани.

НМСН установлены у 82 пациентов (41,0%). Клиническая картина определялась преимущественным поражением периферических нервов, сочетанием двигательных и чувствительных расстройств.

На две наиболее многочисленные группы, ПМД и НМСН, приходилось 172 пациента (86,0%); в остальных нозологических группах обследованы 28 пациентов (14,0%).

СМА зарегистрирована у 11 пациентов (5,5%), НМ - у 10 (5,0%), Мс - у 7 (3,5%). Несмотря на небольшое число наблюдений, эти группы различались возрастом начала болезни, характером двигательных расстройств и особенностями её течения.

Численность пяти нозологических групп различалась статистически значимо (χ^2=137,85; p<0,001). Преобладание ПМД и НМСН над СМА, НМ и Мс определило основную неравномерность распределения.

Соотношение нозологических форм среди обследованных отражено на рисунке 3.1.

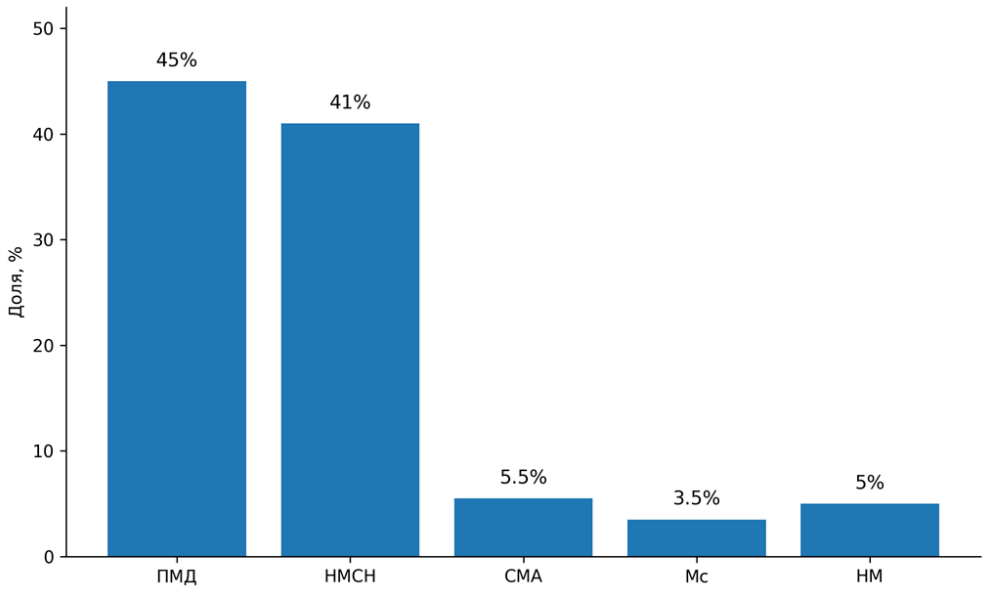

Рисунок 3.1. - Структура основных нозологических форм ННМЗ среди обследованных пациентов (%)

Поскольку большинство наблюдений относилось к ПМД и НМСН, их клинический материал был представлен наиболее полно. В последующем анализе учитывали возраст манифестации, пол, семейную отягощённость, характер двигательных нарушений и течение каждой формы заболевания.

3.1.2. Возраст клинической манифестации различных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний

Возраст появления первых симптомов является существенной характеристикой клинического фенотипа ННМЗ. Он помогает оценить особенности манифестации заболевания и рассматривается наряду с темпами прогрессирования и выраженностью функционального дефицита.

Даже при сходных неврологических проявлениях наследственные заболевания могут начинаться в разные периоды жизни. Поэтому в анамнезе уточняли возраст возникновения первых симптомов и использовали эти сведения при дифференциальной диагностике и выборе молекулярно-генетического исследования.

Возраст дебюта установлен у всех 200 пациентов; он находился в пределах от 1 года до 60 лет. Началом заболевания считали появление первых признаков поражения нервно-мышечной системы: задержки моторного развития, мышечной слабости, нарушений походки, снижения переносимости физической нагрузки, мышечных атрофий, расстройств чувствительности либо симптомов нарушения нервно-мышечной передачи.

У большинства обследованных болезнь проявилась в детском или подростковом возрасте. До 18 лет дебют ННМЗ отмечен у 160 (80,0%) пациентов, после 18 лет - у 40 (20,0%).

Чаще всего заболевание начиналось в возрасте 6-11 лет - у 61 (30,5%) пациента. В группе 1-5 лет зарегистрировано 52 (26,0%) случая, в группе 12-18 лет - 47 (23,5%). Начало заболевания в возрасте 19-40 лет отмечено у 31 (15,5%) пациента, в возрасте 41-60 лет - у 9 (4,5%).

В первые 11 лет жизни заболевание манифестировало у 113 (56,5%) обследованных. При объединении возрастных категорий до 18 лет включительно число наблюдений составило 160 (80,0%), тогда как после 18 лет симптомы возникли у 40 (20,0%) пациентов.

Возрастное распределение всей обследованной группы по пяти интервалам представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение пациентов с ННМЗ по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта заболевания	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
1-5 лет	52	26,0
6-11 лет	61	30,5
12-18 лет	47	23,5
19-40 лет	31	15,5
41-60 лет	9	4,5
Всего	200	100

Примечание: n - абсолютное число пациентов; % рассчитан от общего количества обследованных пациентов с ННМЗ.

Раннее начало заболевания было характерно для значительной части когорты: у 113 (56,5%) пациентов симптомы появились в первые 11 лет жизни, у 160 (80,0%) - до 18 лет включительно. У 40 (20,0%) пациентов первые проявления отмечены после 18 лет.

При сопоставлении категорий раннего (≤18 лет) и взрослого (>18 лет) дебюта получено статистически значимое различие (χ^2=72,0; p<0,001). В исследуемой выборке заболевания значительно чаще манифестировали в детском и подростковом возрасте.

Наибольшая доля наблюдений приходилась на возраст 6-11 лет (30,5%), за которым следовали интервалы 1-5 лет (26,0%) и 12-18 лет (23,5%). Совокупно эти группы охватывали 80,0% пациентов. При дебюте в 19-40 лет и 41-60 лет их доли составляли соответственно 15,5% и 4,5%.

Преобладание ранней манифестации описывает выборку в целом, однако возраст начала болезни различался между нозологическими формами. Поэтому для клинической интерпретации потребовался раздельный анализ соответствующих групп.

Возраст дебюта при ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ сопоставлен по одинаковым интервалам в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Возраст дебюта заболевания в зависимости от формы НННМЗ

Форма НННМЗ	**N**	**1-5 лет**	**6-11 лет**	**12-18 лет**	**19-40 лет**	**41-60 лет**
ПМД	90	34 (37,8%)	31 (34,4%)	18 (20,0%)	7 (7,8%)	0
НМСН	82	8 (9,8%)	23 (28,0%)	24 (29,3%)	20 (24,4%)	7 (8,5%)
СМА	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0	0	0
Мс	7	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	0
НМ	10	1 (10,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)
Всего	200	52	61	47	31	9

Примечание: n - абсолютное число пациентов; % рассчитан внутри соответствующей нозологической группы. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием критерия χ^2; при наличии малых ожидаемых частот учитывалась необходимость применения точного критерия Фишера-Фримена-Холтона.

Данные таблицы 3.2 указывают, что возрастные профили нозологических групп заметно различались. СМА и ПМД чаще начинались в детстве, НМСН встречались в более широком возрастном диапазоне. При Мс и НМ первые проявления отмечались как в детском и подростковом, так и во взрослом возрасте.

При СМА все 11 пациентов (100,0%) имели ранний дебют: у 8 (72,7%) симптомы появились в возрасте 1-5 лет, у 3 (27,3%) - в 6-11 лет. После 12 лет впервые возникших случаев заболевания среди обследованных не было.

В группе ПМД дебют в 1-5 лет зарегистрирован у 34 (37,8%) пациентов, в 6-11 лет - у 31 (34,4%), в 12-18 лет - у 18 (20,0%). Всего в возрастных категориях до 18 лет насчитывалось 83 из 90 пациентов (92,2%). Ещё у 7 (7,8%) первые симптомы появились в 19-40 лет. Дебюта в возрасте 41-60 лет в этой группе не отмечено.

Для НМСН был характерен более широкий диапазон возраста манифестации. В интервале 1-5 лет болезнь началась у 8 (9,8%) пациентов, в 6-11 лет - у 23 (28,0%), в 12-18 лет - у 24 (29,3%). До 18 лет включительно симптомы появились у 55 (67,1%) обследованных. Остальные 27 (32,9%) имели взрослый дебют: у 20 (24,4%) он приходился на 19-40 лет, у 7 (8,5%) - на 41-60 лет.

При Мс начало заболевания распределялось между несколькими возрастными интервалами: в 1-5 лет - у 1 (14,3%) пациента, в 6-11 лет - у 2 (28,6%), в 12-18 лет - у 2 (28,6%), в 19-40 лет - также у 2 (28,6%). В возрасте 41-60 лет новых случаев манифестации не зарегистрировано.

Среди пациентов с НМ заболевание начиналось в возрасте 1-5 лет у 1 (10,0%), в 6-11 лет у 2 (20,0%), в 12-18 лет у 3 (30,0%). У 2 (20,0%) пациентов первые признаки появились в возрасте 19-40 лет, ещё у 2 (20,0%) - в 41-60 лет. Следовательно, в этой группе были представлены случаи как детской, так и взрослой манифестации.

Преобладание раннего (≤18 лет) над взрослым (>18 лет) дебютом в общей группе было статистически значимым (χ^2=72,0; p<0,001). При этом при СМА и

ПМД заболевание преимущественно начиналось в детстве, а при НМСН, Мс и НМ возраст манифестации варьировал шире.

В когорте преобладали случаи начала ННМЗ в детском и подростковом возрасте. Среди пациентов со СМА у всех дебют отмечался до 12 лет, а при ПМД заболевание началось до 18 лет у 92,2% пациентов. При НМСН у 32,9% первые симптомы возникли во взрослом возрасте. Для Мс и НМ также были характерны различные сроки манифестации - от детских до взрослых возрастных категорий.

Возраст дебюта, таким образом, служил одним из клинических признаков, различавших нозологические группы. В дальнейшем его сопоставляли с семейным анамнезом, предполагаемым типом наследования и результатами молекулярно-генетической диагностики.

3.1.3. Половая характеристика пациентов и особенности распределения наследственных нервно-мышечных заболеваний в зависимости от нозологической формы

Половой состав обследованных рассматривали с учётом особенностей наследования отдельных ННМЗ. При некоторых формах, прежде всего Х-сцепленных, соотношение заболевших мужчин и женщин может существенно различаться.

Среди 200 пациентов было 118 мужчин (59,0%) и 82 женщины (41,0%). Соотношение мужчин и женщин составляло 1,4:1.

Общее распределение по полу характеризовалось статистически значимым преобладанием мужчин ($\chi^2=6,48$; $p=0,011$). Интерпретация этого сравнения зависит от принятой нулевой гипотезы и применённой схемы расчёта.

Таблица 3.3. - Распределение пациентов с ННМЗ по полу

Пол	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Мужчины	118	59,0
Женщины	82	41,0

Пол	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Всего	200	100

Примечание: n - абсолютное количество пациентов; % рассчитан от общего числа обследованных пациентов с ННМЗ.

Наиболее выраженный половой дисбаланс выявлен при ПМД: мужчины составляли 62 (68,9%) пациента, женщины - 28 (31,1%). Возможным объяснением служит представленность Х-сцепленных мышечных дистрофий в этой группе.

При НМСН половой состав был близок к равномерному: 42 (51,2%) мужчины и 40 (48,8%) женщин. Группа включала АД- и АР-формы заболевания, для которых характер распределения по полу различается с Х-сцепленными вариантами.

При СМА обследованы 6 (54,5%) мужчин и 5 (45,5%) женщин. Среди пациентов с Мс было 4 (57,1%) женщины и 3 (42,9%) мужчины, а в группе НМ - по 5 (50,0%) пациентов каждого пола.

Различия в соотношении полов наиболее отчётливо проявлялись при ПМД; остальные нозологические группы были ближе к равномерному распределению. В группах СМА, Мс и НМ статистически значимых половых различий не установлено. Небольшое число пациентов в этих подгруппах ограничивает определённость сравнений.

Таблица 3.4. - Распределение пациентов по полу в зависимости от формы ННМЗ

Форма ННМЗ	Всего (n)	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	p
ПМД	90	62 (68,9%)	28 (31,1%)	
НМСН	82	42 (51,2%)	40 (48,8%)	
СМА	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Мс	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
НМ	10	5 (50,0%)	5 (50,0%)	
Всего	200	118 (59,0%)	82 (41,0%)	0,037

Примечание: проценты рассчитаны внутри каждой нозологической группы. Для оценки различий распределения пациентов по полу между нозологическими группами использовали χ^2-критерий Пирсона; при малых ожидаемых значениях применяли точный критерий Фишера. p=0,037 общий показатель статистической значимости различий распределения пациентов по полу между нозологическими группами.

По результатам межгруппового сопоставления распределение пациентов по полу различалось статистически значимо (χ^2=10,2; p=0,037). При оценке этого результата учитывали наблюдаемые частоты, число степеней свободы и применённый критерий.

Основной вклад в различия вносила группа ПМД, где мужчины составляли более двух третей обследованных. При НМСН соотношение полов было почти равным, при СМА и НМ наблюдались небольшие различия, а при Мс несколько преобладали женщины.

В общей группе из 200 пациентов мужчины составляли 118 (59,0%), женщины - 82 (41,0%). Наиболее выраженный перевес отмечен при ПМД: здесь соотношение мужчин и женщин достигало 2,2:1.

Отчасти это распределение может быть связано с Х-сцепленными формами ПМД. Однако само по себе преобладание мужчин не позволяет установить механизм наследования: на половой состав влияет нозологическая структура клинической выборки.

В исследуемой группе доля мужчин составляла 59,0%, женщин - 41,0%; наиболее заметные различия отмечены при ПМД. При оценке полученного соотношения учитывали семейный анамнез, тип наследования и результаты молекулярного исследования, поскольку вне такого сопоставления половой состав имеет ограниченное диагностическое значение.

3.1.4. Особенности распространения наследственных нервно-мышечных заболеваний среди городского и сельского населения страны

Для описания территориального состава выборки пациентов распределяли по месту постоянного проживания. При этом учитывали особенности расселения населения РТ и возможную роль семейной агрегации наследственных заболеваний.

Обследованные 200 пациентов с ННМЗ, направленные из различных регионов РТ, были распределены на жителей городской и сельской местности.

Сельские жители составляли 132 (66,0%) пациента, городские - 68 (34,0%). Следовательно, среди обратившихся за обследованием пациентов доля сельского населения была почти вдвое выше.

Таблица 3.5. - Распределение пациентов с ННМЗ в зависимости от места проживания

Место проживания	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Сельская местность	132	66,0
Городская местность	68	34,0
Всего	200	100

Примечание: n - абсолютное количество пациентов; % рассчитан от общей группы обследованных пациентов с ННМЗ

Различие между группами по месту проживания было статистически значимым (χ^2=20,48; df=1; p<0,001); среди обследованных заметно преобладали сельские жители.

Данное соотношение характеризует только состав обследованных пациентов. Для оценки распространённости ННМЗ среди всего городского и сельского населения РТ потребовались бы соответствующие популяционные знаменатели и иной принцип формирования выборки.

Распределение ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ в зависимости от места проживания приведено в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Распределение основных форм ННМЗ среди городского и сельского населения

Форма ННМЗ	Всего n	Сельская местность n (%)	Городская местность n (%)
ПМД	90	63 (70,0%)	27 (30,0%)
НМСН	82	52 (63,4%)	30 (36,6%)
СМА	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Мс	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)
НМ	10	5 (50,0%)	5 (50,0%)
Всего	200	132 (66,0%)	68 (34,0%)

Примечание: проценты рассчитаны внутри каждой нозологической формы.

При ПМД сельские жители составляли 70,0% - 63 пациента из 90, городские - 30,0% (27 пациентов). Среди больных с НМСН также преобладали сельские жители: 52 (63,4%) против 30 (36,6%) городских пациентов.

В группе СМА из 11 пациентов 8 (72,7%) проживали в сельской местности и 3 (27,3%) - в городе. При Мс распределение составляло соответственно 4 (57,1%) и 3 (42,9%) пациента. Среди пациентов с НМ проживали в сельской и городской местности по 5 (50,0%) человек.

Доля сельских жителей была наиболее высокой при СМА (72,7%) и ПМД (70,0%). При НМСН она составляла 63,4%, при Мс - 57,1%. В группе НМ обе категории места проживания были представлены одинаково - по 50,0%.

Между сельскими и городскими жителями статистически значимого различия по структуре нозологических форм не выявлено (χ^2=2,49; df=4; p=0,646). В пределах обследованной выборки соотношение ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ существенно не зависело от места проживания.

Преобладание сельских пациентов могло быть связано с особенностями набора больных, территориальной доступностью специализированной помощи, характером семейной агрегации и демографическим составом регионов. Данных для выделения ведущего фактора недостаточно.

При различной общей численности жителей села и города нозологический состав обеих групп оставался сопоставимым. Это наблюдалось не только среди наиболее многочисленных ПМД и НМСН, но и при сравнении менее представленных СМА, Мс и НМ.

В целом среди обследованных было 132 (66,0%) сельских и 68 (34,0%) городских жителей; различие в их численности было статистически значимым (χ^2=20,48; df=1; p<0,001). В то же время распределение пяти нозологических форм между этими категориями статистически значимо не различалось (χ^2=2,49; df=4; p=0,646).

При дальнейшем клинико-генетическом анализе место проживания сопоставляли с семейной отягощённостью, типами наследования, наличием кровнородственных браков и происхождением семей. Эти характеристики позволяют более полно описать обследованную группу, не приписывая выявленному территориальному соотношению популяционного значения.

3.2. Семейная отягощённость, генеалогический анализ и особенности наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний

Сведения о семейной отягощённости собирали для каждого пациента. Уточняли наличие сходного заболевания у родственников, их число, степень родства, возраст появления симптомов и предполагаемый характер передачи признака в семье. При наличии достаточных сведений прослеживали несколько поколений.

Генеалогическое исследование включало составление родословных до III-IV поколения с указанием пола, родственных связей и клинического статуса членов семьи. Если заболевание встречалось у нескольких родственников, оценивали его распределение между поколениями и по линиям родства.

Отмечали также кровнородственные браки с уточнением степени родства родителей. Эти сведения сопоставляли с семейной агрегацией и предполагаемым механизмом наследования - АД, АР или Х-сцепленным.

У части пациентов были известны случаи сходных заболеваний у родственников. Указания на возможный семейный характер патологии встречались почти у каждого четвёртого обследованного. При интерпретации семейного анамнеза важно различать показатели, рассчитанные на число пациентов и на число обследованных семей.

Отсутствие заболевших родственников не исключало наследственной природы ННМЗ. Некоторые члены семьи могли не иметь установленного диагноза,

а сведения о предыдущих поколениях нередко были неполными. Кроме того, лёгкие и поздно манифестирующие формы могли оставаться нераспознанными.

Родословные анализировали совместно с данными о возрасте дебюта и течении заболевания. Особенно информативными были семьи с несколькими больными родственниками: характер распределения клинического фенотипа позволял уточнить предполагаемый тип наследования.

В семьях с кровнородственными браками дополнительно оценивали повторные случаи ННМЗ и соответствие семейной картины предполагаемому АР типу наследования.

Полученные генеалогические сведения сопоставляли с результатами неврологического осмотра, электрофизиологических и молекулярно-генетических исследований. Это позволяло оценивать семейные случаи в связи с фенотипом, возрастом дебюта и выявленными генетическими изменениями.

Анализ семейного анамнеза использовали для описания семейной агрегации, предварительного определения типа наследования и клинико-генетической интерпретации результатов. Частота кровнородственных браков и структура семейных случаев приведены ниже.

3.2.1. Анализ семейных случаев и структуры наследственной отягощённости у пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями

Частоту повторных случаев ННМЗ в семьях оценивали по родословным до III-IV поколения. Уточняли число больных родственников, степень родства, возраст дебюта и сходство клинических проявлений. При нескольких поражённых членах семьи определяли предполагаемый характер наследования.

Повторные случаи ННМЗ обнаружены в 24 из 75 семей (32,0%): в каждой из них было два и более родственника с признаками нервно-мышечного заболевания. В остальных 51 семье (68,0%) отмечен единичный случай либо отсутствовали достоверные сведения о подобной патологии у других членов семьи.

Таблица 3.7. - Характеристика семейной агрегации ННМЗ по данным анализа родословных

Характеристика семей	Количество семей (n=75)	Доля (%)
Семейные случаи ННМЗ (≥2 поражённых родственников)	24	32,0
Единичные случаи заболевания	51	68,0
Всего	75	100

Примечание: семейным случаем считалось наличие двух и более родственников с клиническими признаками ННМЗ в пределах одной родословной

Более одного больного родственника выявлено приблизительно в трети обследованных семей. В остальных 68,0% семей клинические признаки ННМЗ были известны только у одного человека или семейный анамнез оставался неуточнённым.

При оценке анамнеза отдельных пациентов наследственная отягощённость установлена у 46 из 200 обследованных (23,0%). Основанием служили сведения о сходных двигательных расстройствах у родственников, ранее диагностированных ННМЗ либо проявлениях, позволявших заподозрить наследственную патологию.

Доля пациентов с отягощённым семейным анамнезом различалась между клиническими группами. При СМА она составляла 4 (36,4%) пациента, при НМСН - 19 (23,1%), при ПМД - 20 (22,2%). Среди пациентов с НМ такие сведения получены у 2 (20,0%), с Мс - у 1 (14,3%).

Статистически значимых различий по частоте отягощённого семейного анамнеза между нозологическими группами не установлено (χ^2=2,18; p>0,05). Наибольшая доля отмечена при СМА, однако численность отдельных подгрупп ограничивала возможности сравнения.

Таблица 3.8. - Частота отягощённого семейного анамнеза среди пациентов с различными формами ННМЗ

Форма ННМЗ	Количество пациентов (n)	Отягощённый анамнез n (%)	p

ПМД	90	20 (22,2%)	
НМСН	82	19 (23,1%)	
СМА	11	4 (36,4%)	
Мс	7	1 (14,3%)	
НМ	10	2 (20,0%)	
Всего	**200**	**46 (23,0%)**	**>0,05**

Примечание: при сравнении частоты семейной отягощённости между отдельными нозологическими группами статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Относительно небольшая доля известных семейных случаев не противоречит наследственной этиологии заболеваний. Сведения о здоровье родственников, особенно старших поколений, были доступны не всегда. Некоторые случаи с лёгким течением либо поздним началом болезни могли ранее не диагностироваться.

Показатели семейной агрегации и индивидуальной отягощённости имеют разные единицы наблюдения. Повторные случаи заболевания выявлены в 24 из 75 семей (32,0%), тогда как указания на сходную патологию у родственников получены у 46 из 200 пациентов (23,0%). Эти величины не следует интерпретировать как взаимозаменяемые.

При изучении родословных учитывали степень родства и распределение больных по поколениям. Полученные сведения использовали для предварительного определения характера наследования с последующим сопоставлением с результатами молекулярной диагностики.

Семейная агрегация выявлена приблизительно в трети обследованных семей. Различия по частоте положительного семейного анамнеза между группами ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ статистически значимыми не были. Генеалогические данные включали в дальнейшую клинико-молекулярную характеристику пациентов.

Следующий этап анализа был посвящён кровнородственным бракам и их представленности при различных формах ННМЗ.

3.2.2. Роль кровнородственных браков и популяционно-демографических факторов в формировании наследственных нервно-мышечныз заболеваний

Одной из характеристик семейного анамнеза было наличие кровнородственных браков. Такое родство родителей повышает вероятность наследования потомком одинаковых редких рецессивных вариантов и, соответственно, может иметь значение при АР заболеваниях.

Частоту кровнородственных браков оценивали в 75 семьях пациентов с ННМЗ. Сведения получали из семейного анамнеза и родословных до III-IV поколения; при наличии родственных связей между родителями уточняли их степень. Также регистрировали повторные случаи сходных заболеваний у членов семьи.

Кровнородственный брак установлен в 11 из 75 семей (14,7%). В 64 семьях (85,3%) родство между родителями не выявлено.

Таблица 3.9. – Ч= астота кровнородственных браков среди семей пациентов с ННМЗ

Характеристика семьи	Количество семей (n=75)	Доля (%)
Наличие кровнородственного брака	11	14,7
Отсутствие установленного родства родителей	64	85,3
Всего	**75**	**100**

Примечание: кровнородственным браком считалось наличие установленного биологического родства между родителями пациента по данным генеалогического анализа

Семьи без установленного кровного родства родителей численно преобладали (χ^2=37,45; p<0,001). Наличие кровнородственного брака рассматривали отдельно при оценке предполагаемого АР механизма наследования.

Частоту кровнородственных браков далее сопоставили между нозологическими группами ННМЗ.

Наибольшая доля установленных кровнородственных браков отмечалась в группе СМА: среди 5 семей таких было 3 (60,0%). Учитывая АР механизм

большинства наследственных форм СМА, эти семейные сведения представляли особый интерес для генеалогического анализа.

Среди семей пациентов с ПМД кровнородственные браки обнаружены в 4 случаях (11,8%), а при НМСН - в 3 (10,0%). Поскольку обе группы объединяют заболевания с различными генетическими механизмами, само наличие родства родителей не указывает на определённую нозологическую форму.

Таблица 3.10. - Распределение кровнородственных браков среди семей пациентов с различными формами ННМЗ

Форма ННМЗ	Количество семей	Кровнородственный брак n (%)	p
ПМД	34	4 (11,8%)	
НМСН	30	3 (10,0%)	
СМА	5	3 (60,0%)	
Мс	3	0	
НМ	3	1 (33,3%)	
Всего	75	11 (14,7%)	>0,05

Примечание: p рассчитан с использованием точного критерия Фишера-Фримена-Холтона

В группе НМ кровнородственный брак выявлен в 1 из 3 семей (33,3%); при Мс среди 3 семей таких случаев не было.

Межгрупповые различия частоты кровнородственных браков не достигли статистической значимости (p>0,05). Наибольшая доля наблюдалась при СМА (60,0%), тогда как при ПМД и НМСН соответствующие показатели составляли 11,8% и 10,0%. Следует учитывать небольшое число семей в группах СМА (5), Мс (3) и НМ (3).

Кровнородственный брак не был обязательным условием семейной агрегации ННМЗ. Повторные случаи встречались и при отсутствии установленного родства родителей, в том числе при АД и Х-сцепленных механизмах наследования.

Поэтому наличие кровнородственного брака оценивали в совокупности с распределением заболевания в родословной, клинической картиной и молекулярными данными. Особенно существенным такое сопоставление было в

семьях с несколькими больными родственниками и предполагаемым АР наследованием.

Среди 75 обследованных семей кровнородственные браки отмечены в 11 (14,7%). При СМА их зарегистрировали в 3 из 5 семей (60,0%), при ПМД - в 11,8%, при НМСН - в 10,0%, при НМ - в 33,3%; при Мс таких браков не выявлено. Статистически значимых различий между группами не установлено ($p>0,05$).

Кровнородственные браки встречались в части обследованных семей и были наиболее представлены при СМА. Однако семейные случаи ННМЗ возникали и без установленного родства родителей. При оценке этого обстоятельства необходимо учитывать тип наследования, структуру родословной и генетические результаты, а не опираться только на факт кровного родства.

3.2.3. Распределение аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного и Х-сцепленных вариантов наследования

Предполагаемый тип наследования устанавливали по данным семейного анамнеза и родословных, принимая во внимание пол заболевших родственников, распределение клинического признака между поколениями и характер его передачи. Затем эти сведения сопоставляли с результатами молекулярно-генетической диагностики.

Анализ проводили для трёх основных вариантов наследования: АР, АД и Х-сцепленного.

В общей группе преобладали пациенты с АР типом наследования - 106 (53,0%). АД тип установлен у 54 (27,0%) пациентов, Х-сцепленный - у 40 (20,0%). Таким образом, на АР формы приходилось более половины наблюдений, АД формы составляли примерно четверть, а Х-сцепленные - пятую часть обследованных.

Таблица 3.11. - Общая структура типов наследования у пациентов с ННМЗ

Тип наследования	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Аутосомно-рецессивный (АР)	106	53,0

Аутосомно-доминантный (АД)	54	27,0
Х-сцепленный	40	20,0
Всего	**200**	**100**

Примечание: тип наследования определён на основании клинико-генеалогического анализа и данных молекулярно-генетической верификации

Для каждой клинической группы соотношение типов наследования было различным. Поэтому ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ анализировали раздельно.

При ПМД выявлены все три типа наследования. Х-сцепленные заболевания зарегистрированы у 40 (44,5%) пациентов и были представлены преимущественно дистрофинопатиями. АР тип отмечен у 38 (42,2%), АД - у 12 (13,3%) обследованных.

Таблица 3.12. - Распределение типов наследования среди различных форм ННМЗ

Форма ННМЗ	**N**	**АР n (%)**	**АД n (%)**	**Х-сцепленный n (%)**	**p**
ПМД	90	38 (42,2)	12 (13,3)	40 (44,5)	
НМСН	82	47 (57,3)	35 (42,7)	0	
СМА	11	11 (100)	0	0	
Мс	7	3 (42,9)	4 (57,1)	0	
НМ	10	7 (70,0)	3 (30,0)	0	
Всего	200	106 (53)	54 (27)	40 (20)	<0,001

Примечание: процент рассчитан внутри каждой нозологической группы. Для оценки различий распределения типов наследования между группами использован точный критерий Фишера-Фримена-Холтона с учётом малой численности отдельных подгрупп

Среди пациентов с НМСН АР формы составляли 47 (57,3%) наблюдений, АД - 35 (42,7%). Х-сцепленных вариантов в этой группе не зарегистрировано.

Все 11 пациентов с СМА (100,0%) имели АР тип наследования; АД и Х-сцепленные формы отсутствовали.

При Мс АР наследование установлено у 3 (42,9%) пациентов, АД - у 4 (57,1%). Х-сцепленных форм в группе не было.

Среди больных с НМ АР тип выявлен у 7 (70,0%), АД - у 3 (30,0%); Х-сцепленные варианты не зарегистрированы.

Типы наследования распределялись неодинаково: при СМА все случаи относились к АР формам, при НМ и НМСН АР наследование преобладало. В группе Мс несколько чаще встречался АД тип. При ПМД были представлены все три типа, в том числе Х-сцепленный (44,5%) и АР (42,2%).

Распределение типов наследования между пятью нозологическими группами различалось статистически значимо ($p<0,001$). Х-сцепленные заболевания в исследуемой выборке встречались только при ПМД, тогда как при СМА все случаи имели АР характер наследования.

Наблюдаемая структура отражала генетическую неоднородность обследованных групп. Данные родословных использовали совместно с результатами молекулярного анализа для уточнения предполагаемой наследственной природы заболевания.

В общей группе на АР тип приходилось 53,0% наблюдений; при СМА его доля достигала 100,0%, при НМ - 70,0%, при НМСН - 57,3%. Среди пациентов с ПМД АР и Х-сцепленные варианты встречались примерно одинаково часто (42,2% и 44,5%). При Мс преобладал АД тип (57,1%).

Установленные особенности наследования в дальнейшем сопоставляли с клиническими фенотипами и выявленными генетическими вариантами.

3.2.4. Особенности наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний с учётом этногеографических факторов

Для характеристики территориального состава выборки учитывали регион проживания пациентов и численность населения соответствующих территорий РТ. Это позволяло описать представленность регионов среди обследованных, не смешивая её с популяционной распространённостью заболеваний.

Территориальные сведения по 200 пациентам с ННМЗ приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13. - Территориальное распределение пациентов с ННМЗ в сопоставлении с численностью населения регионов РТ

Регион	Численность населения, тыс. чел.	Пациенты с ННМЗ, n	Доля, %
г. Душанбе	1 278,2	78	39,0
Согдийская область	2 987,4	70	35,0
Районы республиканского подчинения	2 272,6	32	16,0
Хатлонская область	3 830,0	20	10,0
ГБАО	235,6	0	0
Всего	10 603,8	200	100,0

Примечание: численность населения приведена по данным официальной статистики на 1 июля 2025 года.

Больше всего обследованных проживало в г. Душанбе - 78 (39,0%) и в Согдийской области - 70 (35,0%). Совокупно на эти территории приходилось 148 пациентов, или 74,0% выборки.

Из РРП обследованы 32 (16,0%) пациента, из Хатлонской области - 20 (10,0%). В исследуемую группу не вошли пациенты из ГБАО.

Число пациентов по регионам не соответствовало долям населения. Так, в Хатлонской области при численности 3 830,0 тыс. человек обследованы 20 пациентов (10,0%), тогда как в Душанбе с населением 1 278,2 тыс. человек - 78 пациентов (39,0%).

Региональные различия следует оценивать с учётом клинического, а не популяционного характера выборки. Пациенты поступали в специализированное неврологическое учреждение, поэтому число обследованных из каждого региона не служит мерой распространённости ННМЗ на соответствующей территории.

На территориальный состав могли влиять направление больных в специализированные центры, доступность обследования и молекулярной диагностики, а также особенности маршрутизации пациентов. Без популяционного обследования невозможно определить, обусловлена ли низкая представленность

отдельных регионов меньшей частотой заболеваний или неполным выявлением случаев.

Отсутствие в выборке пациентов из ГБАО не означает отсутствия наследственных нервно-мышечных заболеваний среди жителей региона. Оно характеризует лишь состав обследованных на базе исследования.

При описании общей структуры наследования АР тип установлен у 106 (53,0%) пациентов, АД - у 54 (27,0%), Х-сцепленный - у 40 (20,0%). Следовательно, более половины клинических наблюдений относилось к АР формам.

Х-сцепленные заболевания составляли 20,0% выборки; преимущественно это были дистрофинопатии, включая болезнь Дюшенна/Беккера. Доля АД форм достигала 27,0%.

По имеющимся данным нельзя достоверно оценить региональные различия в частоте АР, АД и Х-сцепленных заболеваний. Численность региональных групп была неодинаковой, а выборка не формировалась для популяционного сравнения. Представленные показатели описывают только обследованную клиническую когорту.

Для дальнейшего анализа территориальные сведения рассматривали совместно с происхождением семей, числом повторных случаев заболевания, наличием кровнородственных браков и предполагаемым типом наследования.

В выборке доля пациентов из Душанбе составляла 39,0%, из Согдийской области - 35,0%, из РРП - 16,0%, из Хатлонской области - 10,0%; жители ГБАО отсутствовали. АР наследование установлено в 53,0% наблюдений, АД - в 27,0%, Х-сцепленное - в 20,0%.

Эти результаты позволяют описать территориальную и наследственную структуру обследованных пациентов. Для вывода о региональной распространённости ННМЗ потребовались бы специально сформированные популяционные выборки.

3.3. Клинический спектр и фенотипическая вариабельность основных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний

Фенотип ННМЗ зависел от преимущественного уровня поражения нервно-мышечной системы, возраста манифестации и характера прогрессирования. Соответственно различались распределение мышечной слабости и степень двигательного дефицита.

Клинический анализ включал оценку локализации и выраженности мышечной слабости, степени ограничения двигательных функций, вовлечения отдельных мышечных групп и сопутствующих неврологических симптомов. Эти признаки рассматривали с учётом течения заболевания.

При сопоставлении фенотипов разграничивали преимущественно миопатический, нейрогенный и синаптический характер нарушений. Для этого использовали совокупность клинических признаков каждой нозологической формы.

Особенности проявлений последовательно рассмотрены для ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ, с акцентом на ведущий неврологический синдром и функциональные последствия заболевания.

3.3.1. Клинико-фенотипические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий

В группе ПМД возраст начала заболевания, распределение поражённых мышечных групп и скорость нарастания двигательного дефицита различались. Это определяло неодинаковую выраженность ограничений у отдельных пациентов.

Ведущим признаком была проксимальная мышечная слабость, выявленная у 82 (91,1%) пациентов. Нарушение походки отмечено у 76 (84,4%) обследованных; оно сопровождалось неустойчивостью, изменением характера ходьбы и ограничением передвижения.

Мышечная гипотрофия установлена у 74 (82,2%) пациентов и отражала вовлечение скелетной мускулатуры в заболевание.

Симптом Говерса наблюдался у 58 (64,4%) пациентов. Его возникновение было связано со слабостью проксимальных мышц, особенно заметной при подъёме с пола или из положения сидя.

Частота основных клинических признаков ПМД приведена в таблице 3.14.

Таблица 3.14. - Структура клинических вариантов ПМД среди обследованных пациентов

Клинический признак	Количество пациентов	%
Проксимальная мышечная слабость	82	91,1
Нарушение походки	76	84,4
Мышечная гипотрофия	74	82,2
Симптом Говерса	58	64,4
Псевдогипертрофия икроножных мышц	42	46,7
Контрактуры суставов	38	42,2
Выраженное ограничение самостоятельного передвижения	24	26,7

Псевдогипертрофия икроножных мышц выявлена у 42 (46,7%) пациентов; преимущественно она отмечалась при ранней манифестации заболевания.

Суставные контрактуры зарегистрированы у 38 (42,2%) пациентов. Как правило, их выявляли при более длительном течении болезни; они дополнительно ограничивали движения. Выраженные трудности самостоятельного передвижения отмечены у 24 (26,7%) обследованных.

При обследовании матерей пациентов с ПМД Дюшенна-Беккера установлено, что среди 40 больных с этой формой заболевания у 4 матерей (10,0%) имелась относительная псевдогипертрофия икроножных мышц без выраженного двигательного дефицита.

Подобные проявления у родственниц пациентов с дистрофинопатиями могут иметь значение при оценке возможного гетерозиготного носительства варианта гена DMD. Клинический осмотр женщин из таких семей дополняет генеалогическое обследование, но не заменяет молекулярного подтверждения носительства.

При ПМД проксимальная мышечная слабость зарегистрирована у 82 (91,1%) пациентов, нарушение походки - у 76 (84,4%), гипотрофия мышц - у 74 (82,2%). Симптом Говерса наблюдался у 58 (64,4%), псевдогипертрофия икроножных мышц - у 42 (46,7%), контрактуры - у 38 (42,2%), выраженное ограничение самостоятельного передвижения - у 24 (26,7%) больных. Среди матерей 40 пациентов с ПМД Дюшенна-Беккера у 4 (10,0%) отмечена относительная псевдогипертрофия икроножных мышц без выраженной слабости.

3.3.2. Особенности клинического течения и фенотипическая характеристика наследственных моторно-сенсорных нейропатий

При НМСН преимущественно поражались дистальные отделы конечностей. Двигательный дефицит нарастал постепенно и сочетался с чувствительными нарушениями различной выраженности.

В отличие от ПМД, мышечная слабость при НМСН была сосредоточена преимущественно в дистальных отделах. Клинически это сопровождалось атрофией мелких мышц кистей и стоп, изменением походки и снижением сухожильных рефлексов.

Дистальная слабость обнаружена у 78 (95,1%) из 82 пациентов и была основным двигательным проявлением. Преимущественно страдали мышцы голеней и стоп, что по мере прогрессирования заболевания сказывалось на ходьбе и самостоятельной активности.

Сухожильные рефлексы были снижены у 79 (96,3%) обследованных. Этот признак встречался чаще других проявлений НМСН.

Дистальная мышечная гипотрофия зарегистрирована у 68 (82,9%) пациентов. Нарушение походки выявлено у 72 (87,8%) больных; оно сочеталось с мышечной слабостью и ортопедическими изменениями.

Деформации стоп выявлены у 46 (56,1%) пациентов. Среди них отмечали изменение свода стопы и другие костно-мышечные нарушения, сопровождавшие длительное течение НМСН.

Расстройства чувствительности наблюдались у 52 (63,4%) пациентов. Их степень варьировала, преимущественно отмечались изменения поверхностной чувствительности.

Тремор и затруднение тонких движений кистей выявлены у 28 (34,1%) обследованных, что свидетельствовало о вовлечении дистальных отделов верхних конечностей.

Распределение наиболее характерных клинических симптомов НМСН приведено в таблице 3.15.

Таблица 3.15. - Основные клинические проявления у пациентов с НМСН (n=82)

Клинический признак	Количество пациентов	%
Дистальная мышечная слабость	78	95,1
Снижение сухожильных рефлексов	79	96,3
Мышечная гипотрофия	68	82,9
Нарушение походки	72	87,8
Деформации стоп	46	56,1
Чувствительные нарушения	52	63,4
Тремор и нарушение мелкой моторики кистей	28	34,1

При НМСН преобладали снижение сухожильных рефлексов (96,3%) и дистальная мышечная слабость (95,1%). Частота мышечной гипотрофии составляла 82,9%, нарушения походки - 87,8%, чувствительных расстройств -

63,4%, деформаций стоп - 56,1%. Тремор и нарушение мелкой моторики кистей наблюдались у 34,1% обследованных.

3.3.3. Возрастные и клинические особенности течения спинальной мышечной атрофии

В группе СМА характер клинического течения зависел от возраста дебюта и степени двигательного дефицита. На первый план выступала постепенно нарастающая мышечная слабость преимущественно проксимальной локализации с различной выраженностью функциональных ограничений.

Частота основных проявлений СМА отражена в таблице 3.16.

Таблица 3.16. - Основные клинические проявления у пациентов с СМА (n=11)

Клинический признак	Количество пациентов	%
Проксимальная мышечная слабость	11	100,0
Мышечная гипотрофия	11	100,0
Снижение сухожильных рефлексов	11	100,0
Нарушение походки	9	81,8
Ограничение самостоятельного передвижения	5	45,5
Контрактуры суставов	5	45,5

Примечание: показатели представлены как абсолютное число пациентов и процент внутри группы СМА

При фенотипической оценке учитывали выраженность гипотрофии, распределение мышечной слабости, функциональные возможности пациента и сохранность самостоятельного передвижения.

Мышечная гипотрофия и снижение сухожильных рефлексов зарегистрированы у всех 11 (100,0%) пациентов с СМА.

Проксимальная мышечная слабость также выявлена у 11 (100,0%) пациентов. Её выраженность была одним из факторов, определявших степень двигательных ограничений и возможность самостоятельной ходьбы.

Нарушение походки отмечено у 9 (81,8%) пациентов. При этом степень ограничения самостоятельной активности различалась; у 5 (45,5%) обследованных двигательные возможности были значительно снижены.

Суставные контрактуры наблюдались у 5 (45,5%) пациентов и чаще отмечались при длительном течении болезни на фоне выраженного двигательного дефицита.

Для всех обследованных с СМА были характерны проксимальная мышечная слабость, гипотрофия и снижение сухожильных рефлексов. Нарушение походки регистрировали у 81,8% пациентов, ограничение самостоятельного передвижения и контрактуры суставов - у 45,5%.

3.3.4. Клинический полиморфизм миотонических синдромов

При Мс основным клиническим признаком было замедленное расслабление скелетных мышц после сокращения. Тяжесть проявлений различалась: от умеренной скованности до выраженных ограничений двигательной активности.

В ходе осмотра оценивали миотонический феномен, мышечную слабость, вовлечение отдельных групп мышц и влияние физических факторов на выраженность симптомов. Дополнительно выясняли, как заболевание отражалось на повседневных движениях. Частота клинических проявлений миотонических синдромов приведена в таблице 3.17.

Таблица 3.17. - Основные клинические проявления у пациентов с Мс (n=7)

Клинический признак	Количество пациентов	%
Миотонический феномен	7	100,0
Нарушение расслабления мышц после сокращения	7	100,0
Мышечная скованность	6	85,7
Мышечная слабость	4	57,1
Нарушение мелкой моторики	3	42,9
Повышенная утомляемость	3	42,9

Примечание: показатели представлены как абсолютное число пациентов и процент внутри группы Мс.

Миотонический феномен отмечался у всех 7 (100,0%) пациентов. Нарушение расслабления мышцы после сокращения также выявлено у 7 (100,0%) обследованных; у отдельных больных оно затрудняло выполнение повторных движений.

Мышечная скованность отмечена у 6 (85,7%) пациентов и ограничивала их двигательную активность.

Мышечная слабость различной степени выраженности выявлена у 4 (57,1%) больных, затруднение мелких движений кистей - у 3 (42,9%).

Повышенную утомляемость отмечали 3 (42,9%) пациента, преимущественно при длительной физической нагрузке.

При Мс миотонический феномен и затруднение расслабления мышц выявлялись у всех пациентов (100,0%). Скованность отмечена у 85,7%, мышечная слабость - у 57,1%, нарушения мелкой моторики и повышенная утомляемость - по 42,9%. Сочетание этих симптомов определяло различную степень ограничения привычной двигательной активности.

3.3.5. Клинические особенности наследственных нарушений нервно-мышечной передачи

Среди пациентов с НМ выраженность двигательного дефицита и его распределение варьировали, что отражало клиническую неоднородность нарушений нервно-мышечной передачи.

Наиболее характерными проявлениями были патологическая мышечная утомляемость, колебания выраженности симптомов в течение дня и вовлечение различных мышечных групп.

В ходе обследования оценивали характер мышечной слабости, флуктуацию симптомов, переносимость физической нагрузки и степень ограничения привычной активности.

Патологическая мышечная утомляемость зарегистрирована у всех 10 пациентов (100,0%) и была наиболее постоянным признаком этой группы.

Флуктуация симптомов наблюдалась у 8 (80,0%) пациентов; выраженность двигательных нарушений изменялась в зависимости от периода активности.

Проксимальная мышечная слабость выявлена у 8 (80,0%) пациентов и сопровождалась ограничением физических нагрузок различной степени.

Частота отдельных клинических проявлений НМ представлена в таблице 3.18.

Таблица 3.18. - Основные клинические проявления у пациентов с НМ (n=10)

Клинический признак	Количество пациентов	%
Повышенная мышечная утомляемость	10	100,0
Флуктуация выраженности симптомов	8	80,0
Проксимальная мышечная слабость	8	80,0
Нарушение физической активности	7	70,0
Вовлечение глазодвигательных мышц	4	40,0
Нарушение жевания и глотания	3	30,0

Примечание: показатели представлены как абсолютное число пациентов и процент внутри группы НМ

Снижение физической активности отмечено у 7 (70,0%) пациентов и было связано с выраженностью мышечной слабости и патологической утомляемости.

Глазодвигательная мускулатура вовлекалась у 4 (40,0%) пациентов. Нарушения жевания и глотания зарегистрированы у 3 (30,0%) обследованных.

В группе НМ повышенная мышечная утомляемость встречалась у всех пациентов (100,0%). Флуктуация симптомов и проксимальная слабость отмечались по 80,0%, ограничение физической активности - у 70,0%. Глазодвигательные нарушения наблюдались у 40,0%, затруднения жевания и глотания - у 30,0% больных.

3.4. Клинические факторы, определяющие тяжесть и прогрессирование наследственных нервно-мышечных заболеваний

Тяжесть клинических проявлений ННМЗ оценивали по выраженности мышечной слабости, темпам прогрессирования и степени функционального дефицита. Значение этих характеристик различалось в зависимости от уровня поражения нервно-мышечной системы.

Для анализа факторов, связанных с тяжестью заболевания, сопоставили клинические характеристики пациентов с ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ.

Учитывали возраст дебюта, распределение и выраженность мышечной слабости, сохранность двигательной активности и признаки прогрессирования заболевания.

Сопоставление этих характеристик позволило описать различия в функциональном состоянии и клиническом течении между нозологическими группами.

3.4.1. Характер распределения мышечной слабости и степень нарушения двигательных функций

Распределение мышечной слабости служило одним из признаков, различающих основные формы ННМЗ. При межгрупповом сравнении отмечены статистически значимые различия в её локализации.

При ПМД проксимальная слабость выявлена у 82 (91,1%) пациентов. Преимущественно были вовлечены мышцы тазового и плечевого пояса, что соответствовало клиническим особенностям данной группы.

Для НМСН характерна дистальная мышечная слабость, зарегистрированная у 78 (95,1%) больных; преимущественно страдали мышцы дистальных отделов конечностей.

Среди пациентов с СМА проксимальная мышечная слабость отмечена у 10 (90,9%). Выраженное снижение двигательной активности выявлено у 7 (63,6%),

нарушение самостоятельной ходьбы - у 5 (45,5%). Для двух последних признаков статистически значимых межгрупповых различий не установлено.

При Мс проксимальная слабость зарегистрирована у 3 (42,9%) пациентов, дистальная - у 4 (57,1%), генерализованная - у 1 (14,3%). Нарушений самостоятельной ходьбы в этой группе не выявлено; выраженное снижение двигательной активности отмечено у 1 (14,3%) пациента.

В группе НМ проксимальная мышечная слабость отмечена у 8 (80,0%), дистальная - у 4 (40,0%), генерализованная - у 3 (30,0%). Выраженное снижение двигательной активности зарегистрировано у 4 (40,0%), нарушение самостоятельной ходьбы - у 2 (20,0%) обследованных.

Сопоставление вариантов мышечной слабости и двигательных ограничений приведено в таблице 3.19.

Таблица 3.19. - Характер распределения мышечной слабости и двигательных нарушений у пациентов с различными формами ННМЗ

Клинический показатель	ПМД (n=90)	НМСН (n=82)	СМА (n=11)	Мс (n=7)	НМ (n=10)	P
Проксимальная мышечная слабость	82 (91,1%)	12 (14,6%)	10 (90,9%)	3 (42,9%)	8 (80,0%)	<0,001
Дистальная мышечная слабость	15 (16,7%)	78 (95,1%)	3 (27,3%)	4 (57,1%)	4 (40,0%)	<0,001
Генерализованная мышечная слабость	32 (35,6%)	8 (9,8%)	6 (54,5%)	1 (14,3%)	3 (30,0%)	<0,001
Нарушение самостоятельной ходьбы	24 (26,7%)	18 (22,0%)	5 (45,5%)	0	2 (20,0%)	0,239
Выраженное снижение двигательной активности	38 (42,2%)	28 (34,1%)	7 (63,6%)	1 (14,3%)	4 (40,0%)	0,214

Примечание: показатели представлены как n (%) внутри каждой нозологической группы. Для сравнения различий между группами использовали χ^2-критерий; при малой численности отдельных подгрупп применяли точный критерий Фишера-Фримена-Холтона.

Различия между нозологическими группами наиболее заметны по распределению мышечной слабости. Проксимальная слабость преобладала при

ПМД (91,1%) и СМА (90,9%), дистальная - при НМСН (95,1%). Частота генерализованного поражения также различалась (p<0,001): от 9,8% при НМСН до 54,5% при СМА. Вместе с тем различия по нарушению самостоятельной ходьбы (p=0,239) и выраженному снижению двигательной активности (p=0,214) статистической значимости не достигли.

3.4.2. Возраст дебюта заболевания и его влияние на скорость прогрессирования наследственных нервно-мышечных заболеваний

Возраст манифестации рассматривали как характеристику клинического течения ННМЗ. Сведения о появлении первых симптомов были получены для всех 200 пациентов.

Возраст начала заболевания находился в пределах от 1 до 60 лет. До 18 лет первые симптомы появились у 160 (80,0%) пациентов, после 18 лет - у 40 (20,0%).

При исходном описании возраста дебюта учитывали младенческий, ранний детский, дошкольный, младший школьный, подростковый и взрослый периоды. Для статистического представления использовали укрупнённые возрастные интервалы, предусмотренные первичной базой исследования.

Наиболее часто дебют приходился на возраст 6-11 лет - 61 (30,5%) пациент. В 1-5 лет первые симптомы появились у 52 (26,0%), а в 12-18 лет - у 47 (23,5%) пациентов.

Таблица 3.20. - Распределение пациентов с ННМЗ по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта заболевания	N	%
1-5 лет	52	26,0
6-11 лет	61	30,5
12-18 лет	47	23,5
19-40 лет	31	15,5
41-60 лет	9	4,5
Всего	200	100,0

При начале заболевания в возрасте 19-40 лет зарегистрирован 31 (15,5%) пациент; в 41-60 лет - 9 (4,5%). Всего до 18 лет симптомы появились у 160 (80,0%) обследованных, что подтверждает преобладание раннего дебюта в данной клинической группе.

Выраженная мышечная слабость чаще отмечалась у пациентов с ранним дебютом: при начале ННМЗ до 18 лет она выявлена у 112 (70,0%), при начале после 18 лет - у 18 (45,0%) пациентов ($p<0,01$).

Нарушение самостоятельного передвижения зарегистрировано у 44 (27,5%) пациентов с ранним дебютом и у 5 (12,5%) с началом болезни во взрослом возрасте ($p<0,05$).

Контрактуры и деформации наблюдались соответственно у 68 (42,5%) и 10 (25,0%) пациентов в сравниваемых возрастных категориях ($p<0,05$).

Быстрое прогрессирование симптомов отмечено у 56 (35,0%) пациентов с дебютом до 18 лет и у 6 (15,0%) с дебютом после 18 лет ($p<0,01$).

Раннее начало заболевания сопровождалось большей частотой выраженной мышечной слабости (70,0% против 45,0%), нарушения самостоятельного передвижения (27,5% против 12,5%) и контрактур с деформациями (42,5% против 25,0%). Быстрое прогрессирование отмечалось соответственно у 35,0% пациентов с дебютом до 18 лет и 15,0% с дебютом после 18 лет. Полученные сопоставления характеризуют связь возраста манифестации с выраженностью клинических нарушений в данной когорте.

При дебюте двигательных нарушений в детском возрасте диагностический поиск начинают с подробного описания клинического фенотипа и семейного анамнеза. Показания к электрофизиологическому и молекулярно-генетическому обследованию определяются предполагаемым уровнем поражения и особенностями течения ННМЗ.

3.4.3. Функциональное состояние пациентов и степень ограничения повседневной активности

Функциональное состояние характеризовали по способности самостоятельно передвигаться, выполнять повседневные действия и обходиться без посторонней помощи.

По шкале Бартел среди обследованных встречались все степени зависимости - от полной до отсутствующей. Наибольшая доля полной зависимости отмечена при Мс: 5 (71,4%) пациентов. При НМСН этот показатель составлял 37 (45,1%), при НМ - 4 (40,0%), при ПМД - 31 (34,4%), при СМА - 3 (27,3%).

Выраженная зависимость от посторонней помощи зарегистрирована у 31 (34,4%) пациента с ПМД, у 23 (28,0%) - с НМСН, у 3 (27,3%) - с СМА, у 3 (30,0%) - с НМ и у 1 (14,3%) - с Мс.

Умеренная зависимость отмечалась при СМА у 4 (36,4%) пациентов, при ПМД - у 24 (26,7%), при НМСН - у 18 (22,0%), при НМ - у 2 (20,0%). В группе Мс случаев умеренной зависимости не было.

Минимальная зависимость (91-99 баллов) выявлена у 3 (3,3%) пациентов с ПМД, у 3 (3,7%) - с НМСН, у 1 (9,1%) - с СМА, у 1 (14,3%) - с Мс и у 1 (10,0%) - с НМ.

Полная независимость по шкале Бартел сохранялась только у 1 (1,1%) пациента с ПМД и у 1 (1,2%) пациента с НМСН; в остальных группах таких случаев не зарегистрировано.

Распределение категорий функционального состояния отражено в таблице 3.21.

Таблица 3.21. - Степень функциональных нарушений у пациентов с различными формами ННМЗ

Функциональное состояние по шкале Бартел	ПМД (n=90)	НМСН (n=82)	СМА (n=11)	Мс (n=7)	НМ (n=10)

Полная зависимость (0-20 баллов)	31 (34,4%)	37 (45,1%)	3 (27,3%)	5 (71,4%)	4 (40,0%)
Выраженная зависимость (21-60 баллов)	31 (34,4%)	23 (28,0%)	3 (27,3%)	1 (14,3%)	3 (30,0%)
Умеренная зависимость (61-90 баллов)	24 (26,7%)	18 (22,0%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)
Минимальная зависимость (91-99 баллов)	3 (3,3%)	3 (3,7%)	1 (9,1%)	1 (14,3%)	1 (10,0%)
Полная независимость (100 баллов)	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всего	90 (100,0%)	82 (100,0%)	11 (100,0%)	7 (100,0%)	10 (100,0%)

В общей группе преобладали больные с полной или выраженной зависимостью от посторонней помощи. Особенно часто полная зависимость наблюдалась при Мс (71,4%), тогда как при СМА сравнительно большую долю составляла умеренная зависимость (36,4%). При ПМД и НМСН встречались все категории шкалы Бартел, но выраженные нарушения преобладали над минимальными. Полная независимость отмечена лишь у двух пациентов - по одному в группах ПМД и НМСН.

3.4.4. Клинические предикторы неблагоприятного течения наследственных нервно-мышечных заболеваний

Для характеристики неблагоприятного течения анализировали связь отдельных клинических признаков с выраженностью двигательных и функциональных нарушений. Рассматривали параметры, которые чаще сопровождались тяжёлым состоянием пациентов.

Результаты сопоставления клинических факторов приведены в таблице 3.22.

Таблица 3.22. - Основные клинические предикторы неблагоприятного течения ННМЗ

Клинический фактор	Пациенты с признаком n (%)	Связь с тяжестью течения	p
Ранний дебют заболевания (≤18 лет)	160 (80,0%)	Выраженное влияние	<0,01
Прогрессирующая мышечная слабость	130 (65,0%)	Выраженное влияние	<0,001
Генерализованный характер поражения мышц	50 (25,0%)	Умеренное влияние	<0,05
Нарушение самостоятельного передвижения	49 (24,5%)	Выраженное влияние	<0,01
Контрактуры и деформации	78 (39,0%)	Умеренное влияние	<0,05
Быстрое прогрессирование симптомов	62 (31,0%)	Выраженное влияние	<0,01

Примечание: статистическую оценку выполняли с использованием χ^2-критерия; при малых ожидаемых значениях применяли точный критерий Фишера. Значение p отражает связь клинического фактора с более выраженным функциональным нарушением

Ранний дебют был одним из признаков, ассоциированных с более выраженными двигательными нарушениями. Среди пациентов с началом ННМЗ в детском и подростковом возрасте чаще наблюдались выраженная мышечная слабость и ограничения самостоятельной активности.

Прогрессирующая мышечная слабость зарегистрирована у 130 (65,0%) обследованных. При её характеристике учитывали распространённость поражения мышц, степень снижения силы и темпы нарастания дефицита.

Нарушение самостоятельного передвижения отмечено у 49 (24,5%) пациентов и отражало значительное ограничение двигательных функций в повседневной жизни.

Суставные контрактуры и деформации обнаружены у 78 (39,0%) пациентов. Эти изменения дополнительно ограничивали объём движений и усугубляли функциональный дефицит.

Быстрое нарастание симптомов зарегистрировано у 62 (31,0%) пациентов и было статистически значимо связано с тяжестью заболевания ($p<0,01$). Генерализованное поражение мышц выявлено у 50 (25,0%) пациентов; связь с

выраженностью функциональных ограничений также была статистически значимой ($p<0,05$).

Чаще других факторов неблагоприятного течения отмечались ранний дебют (80,0%) и прогрессирующая мышечная слабость (65,0%). Контрактуры и деформации встречались у 39,0%, быстрое нарастание симптомов - у 31,0%, генерализованная слабость - у 25,0%, нарушение самостоятельного передвижения - у 24,5% больных. Для перечисленных признаков в проведённом анализе установлена статистически значимая связь с тяжестью функциональных нарушений.

Клинико-фенотипический анализ охватывал 200 пациентов из 75 семей. Наибольшую часть наблюдений составляли ПМД - 90 (45,0%) и НМСН - 82 (41,0%) пациента, в сумме 172 (86,0%). Реже диагностированы СМА - 11 (5,5%), Мс - 7 (3,5%) и НМ - 10 (5,0%).

Возраст дебюта варьировал от 1 до 60 лет. У 160 (80,0%) пациентов болезнь началась до 18 лет. Чаще всего первые симптомы отмечались в возрасте 6-11 лет - 61 (30,5%) случай, несколько реже - в 1-5 лет (52; 26,0%) и 12-18 лет (47; 23,5%). При СМА и ПМД преобладала ранняя манифестация, тогда как при НМСН, Мс и НМ встречался и взрослый дебют.

Среди обследованных было 118 (59,0%) мужчин и 82 (41,0%) женщины; наибольшая доля мужчин отмечалась при ПМД (68,9%). Из сельской местности происходили 132 (66,0%) пациента, из городской - 68 (34,0%). При этом нозологическая структура сельской и городской групп статистически значимо не различалась. Указанные показатели характеризуют состав клинической выборки, а не распространённость ННМЗ среди населения.

Повторные случаи ННМЗ выявлены в 24 из 75 семей (32,0%). У 46 (23,0%) пациентов семейный анамнез был отягощён, а кровнородственные браки установлены в 11 (14,7%) семьях; их наибольшая доля приходилась на семьи больных СМА. Для характеристики наследственных механизмов данные

родословных сопоставляли с результатами молекулярно-генетического исследования.

На АР тип наследования приходилось 106 (53,0%) наблюдений, на АД - 54 (27,0%), на Х-сцепленный - 40 (20,0%). При СМА все случаи относились к АР формам; в группе НМСН АР наследование также преобладало. Среди пациентов с ПМД встречались АР, АД и Х-сцепленные варианты.

По территориальному составу преобладали жители Душанбе - 78 (39,0%) и Согдийской области - 70 (35,0%). Из РРП обследованы 32 (16,0%) пациента, из Хатлонской области - 20 (10,0%); пациенты из ГБАО отсутствовали. Эти данные не позволяют судить о региональной распространённости заболеваний.

Локализация мышечной слабости различалась между группами: при ПМД проксимальная слабость отмечена у 82 (91,1%) пациентов, при СМА - у 10 (90,9%); при НМСН преобладала дистальная слабость - 78 (95,1%). Различия по проксимальному, дистальному и генерализованному характеру поражения были статистически значимыми ($p<0,001$). Частота нарушения самостоятельной ходьбы и выраженного снижения двигательной активности при межгрупповом сравнении статистически значимо не различалась.

По шкале Бартел наиболее высокая доля полной зависимости от посторонней помощи наблюдалась при Мс - 5 (71,4%). При НМСН таких пациентов было 37 (45,1%), при НМ - 4 (40,0%), при ПМД - 31 (34,4%), при СМА - 3 (27,3%). Полная самостоятельность сохранялась лишь у двух пациентов, по одному с ПМД и НМСН.

При дебюте до 18 лет выраженная мышечная слабость отмечалась у 112 (70,0%) пациентов против 18 (45,0%) при взрослом начале заболевания ($p<0,01$). Нарушение самостоятельного передвижения зарегистрировано у 44 (27,5%) и 5 (12,5%) пациентов соответственно ($p<0,05$), контрактуры - у 68 (42,5%) и 10 (25,0%) ($p<0,05$). Быстрое прогрессирование выявлено у 56 (35,0%) пациентов с ранним дебютом и у 6 (15,0%) с началом заболевания после 18 лет ($p<0,01$).

Среди факторов, сопутствовавших более тяжёлому течению, чаще выявляли ранний дебют (80,0%) и прогрессирующую мышечную слабость (65,0%). Контрактуры и деформации встречались у 39,0% пациентов, быстрое прогрессирование - у 31,0%, генерализованная слабость - у 25,0%, нарушение самостоятельного передвижения - у 24,5%. В представленном анализе все эти признаки имели статистически значимую связь с выраженностью функционального дефицита.

Полученные клинические характеристики использовали при последующем сопоставлении с электрофизиологическими, биохимическими и молекулярно-генетическими данными. Особое значение имели возраст дебюта, распределение мышечной слабости, степень функциональных нарушений и семейный анамнез, поскольку они определяли фенотипический контекст для интерпретации генетических результатов.

ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ННМЗ

После клинико-неврологического обследования пациентов с ННМЗ проводили электрофизиологические и биохимические исследования, а при наличии показаний оценивали состояние других органов и систем. Полученные сведения позволяли уточнить преимущественный уровень поражения и особенности течения заболевания.

Электрофизиологические показатели рассматривали с учётом предполагаемого поражения скелетных мышц, периферических нервов, мотонейронов либо нервно-мышечного соединения. Особенности зарегистрированных изменений использовали при дифференциации клинических форм ННМЗ.

О повреждении мышечной ткани судили по результатам биохимического исследования, которые сопоставляли с неврологическими и электрофизиологическими данными.

Учитывая возможность вовлечения других органов при отдельных формах ННМЗ, обследование дополняли оценкой сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также опорно-двигательного аппарата.

Комплексное рассмотрение этих показателей служило основой для характеристики наблюдаемых фенотипов и их функциональных последствий.

4.1. Электрофизиологические особенности различных фенотипических вариантов наследственных нервно-мышечные заболеваний

Для уточнения характера двигательного дефицита применяли ЭНМГ и игольчатую ЭМГ. Эти методы позволяли сопоставить данные неврологического осмотра с объективными признаками поражения мышц, периферических нервов и мотонейронов.

Сходные клинические симптомы могли сопровождаться разными электрофизиологическими изменениями. Поэтому при анализе разграничивали преимущественно миопатический и нейрогенный характер поражения, а также их сочетание.

Оценивали параметры потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), амплитуду мышечного ответа, скорость проведения импульса по периферическим нервам и признаки денервационно-реиннервационных изменений. Интерпретацию результатов проводили с учётом клинического фенотипа.

На основании совокупности признаков выделяли миопатический, нейрогенный и смешанный электрофизиологические варианты.

Распределение установленных паттернов по нозологическим группам приведено в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Основные электрофизиологические паттерны у пациентов с различными формами ННМЗ

ЭНМГ-паттерн	ПМД	НМСН	СМА	Мс	НМ	p
Миопатический	82 (91,1%)	2 (2,4%)	0	6 (85,7%)	0	<0,001
Нейрогенный	4 (4,4%)	78 (95,1%)	11 (100%)	0	0	<0,001
Смешанные изменения	4 (4,4%)	2 (2,4%)	0	1 (14,3%)	1 (10,0%)	>0,05

Примечание: данные представлены как n (%). Сравнение частоты электрофизиологических паттернов между нозологическими группами проводили с использованием χ^2-критерия; при малых ожидаемых значениях применяли точный критерий Фишера

В группе ПМД миопатический паттерн обнаружен у 82 (91,1%) пациентов. Нейрогенный вариант зарегистрирован у 4 (4,4%) обследованных; ещё у 4 (4,4%) изменения носили смешанный характер. Таким образом, для данной группы было характерно преимущественно мышечное поражение.

Среди пациентов с НМСН, напротив, преобладали нейрогенные изменения, выявленные у 78 (95,1%) человек. Миопатический вариант зарегистрирован у 2 (2,4%), смешанный – у 2 (2,4%) пациентов.

При СМА нейрогенный паттерн отмечен у всех 11 пациентов (100%). Миопатических либо смешанных вариантов в этой группе не наблюдали.

У пациентов с Мс миопатические изменения установлены в 6 (85,7%) случаях, смешанные – у 1 (14,3%) пациента. Нейрогенный вариант не зарегистрирован.

В группе НМ в таблице не приведены случаи миопатического и нейрогенного паттернов; смешанные изменения указаны у 1 (10,0%) пациента. Представленные категории не охватывают всех обследованных с НМ, поэтому их электрофизиологическую характеристику рассматривали совместно с результатами исследования нервно-мышечной передачи.

Сопоставление групп показало преобладание миопатического паттерна при ПМД (91,1%) и Мс (85,7%), нейрогенного – при НМСН (95,1%) и СМА (100%). Смешанные изменения имелись у 4,4% пациентов с ПМД, 2,4% с НМСН, 14,3% с Мс и 10,0% с НМ.

Тем самым электрофизиологические данные позволяли определить преимущественный уровень поражения, а при смешанной картине указывали на необходимость дополнительного сопоставления с клиническими и лабораторными результатами.

4.1.1. Характеристика миопатического типа поражения при прогрессирующих мышечных дистрофиях

У пациентов с ПМД исследование двигательных единиц помогало охарактеризовать выраженность миопатического поражения. Для этого анализировали параметры игольчатой ЭМГ и результаты стимуляционного исследования в связи с клинической картиной.

При миопатическом варианте учитывали амплитуду и длительность ПДЕ, особенности рекрутирования двигательных единиц, полифазию потенциалов и патологическую спонтанную активность.

Снижение амплитуды ПДЕ наблюдалось у 78 (86,7%) пациентов, уменьшение их длительности – у 74 (82,2%). Оба признака относились к наиболее часто регистрируемым изменениям.

Раннее рекрутирование двигательных единиц выявлено у 70 (77,8%) обследованных, что дополняло электрофизиологическую картину миопатического поражения.

Полифазные изменения ПДЕ отмечены у 52 (57,8%) пациентов. Этот показатель отражал неодинаковую выраженность изменений двигательных единиц в группе.

Патологическая спонтанная активность зарегистрирована у 42 (46,7%) пациентов. В исходном описании она чаще сопровождала более выраженные изменения мышечной ткани.

Для общей оценки тяжести электрофизиологических изменений при ПМД учитывали сочетание зарегистрированных признаков по данным игольчатой ЭМГ и стимуляционной ЭНМГ.

Частота отдельных электрофизиологических признаков представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. – Основные электрофизиологические изменения у пациентов с ПМД (n=90)

Электрофизиологический показатель	Количество пациентов	%
Снижение амплитуды ПДЕ	78	86,7
Уменьшение длительности ПДЕ	74	82,2
Раннее рекрутирование двигательных единиц	70	77,8
Полифазные изменения ПДЕ	52	57,8

Спонтанная активность мышечных волокон	42	46,7

Примечание: данные представлены как абсолютное число пациентов и процент внутри группы ПМД

При определении степени поражения оценивали изменения ПДЕ, характер рекрутирования двигательных единиц и наличие дополнительных нарушений мышечной активности.

Результаты классификации приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. – Степень выраженности электрофизиологических изменений у пациентов с ПМД (n=90)

Степень электрофизиологических изменений	Количество пациентов	%
Лёгкие изменения	16	17,8
Умеренно выраженные изменения	46	51,1
Выраженные изменения	28	31,1

Примечание: распределение проведено на основании комплексной оценки показателей ЭНМГ и игольчатой ЭМГ

Наиболее многочисленной оказалась группа умеренно выраженных электрофизиологических изменений – 46 (51,1%) пациентов.

Выраженный характер изменений установлен у 28 (31,1%) пациентов. При этом регистрировали более заметные отклонения параметров двигательных единиц, структуры мышечной активности и признаки активности патологического процесса.

Лёгкие изменения отмечены у 16 (17,8%) пациентов; их наличие дополняло представление о неоднородной выраженности миопатического поражения при ПМД.

В общей группе ПМД умеренные изменения составляли 51,1%, выраженные – 31,1%, лёгкие – 17,8%. Среди отдельных признаков наиболее часто выявляли

снижение амплитуды ПДЕ (86,7%), уменьшение длительности потенциалов (82,2%) и раннее рекрутирование двигательных единиц (77,8%).

При дальнейшей характеристике клинического фенотипа учитывали не только наличие миопатического паттерна, но и степень его выраженности по данным ЭНМГ и игольчатой ЭМГ.

4.1.2. Электрофизиологические особенности наследственных моторно-сенсорных нейропатий и спинальных мышечных атрофий

У больных НМСН и СМА электрофизиологическое обследование было направлено на уточнение нейрогенного характера двигательных нарушений. Несмотря на общность этого паттерна, его отдельные признаки различались в зависимости от уровня поражения.

При НМСН основное значение имели изменения проводимости периферических нервов, тогда как при СМА внимание уделяли признакам поражения мотонейронов и перестройки двигательных единиц.

Анализ включал оценку скорости проведения возбуждения, амплитуды М-ответа, сенсорной проводимости, а также проявлений хронической денервации и реиннервации.

Полученные результаты по обеим группам сопоставлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. – Основные электрофизиологические изменения у пациентов с НМСН и СМА

Электрофизиологический показатель	НМСН (n=82)	СМА (n=11)	P
Снижение амплитуды М-ответа	58 (70,7%)	9 (81,8%)	>0,05
Снижение скорости проведения импульса	64 (78,0%)	2 (18,2%)	<0,001
Нарушение сенсорной проводимости	70 (85,4%)	0	<0,001
Увеличение длительности ПДЕ	38 (46,3%)	10 (90,9%)	<0,01
Денервационно-реиннервационные изменения	42 (51,2%)	11 (100,0%)	<0,01

Примечание: данные представлены как n (%). Статистический анализ выполнен с использованием χ^2-критерия; при малой численности группы СМА применялся точный критерий Фишера.

У пациентов с НМСН наиболее часто регистрировали нарушения сенсорной проводимости – у 70 (85,4%) человек, а также снижение скорости проведения импульса – у 64 (78,0%). Уменьшение амплитуды М-ответа обнаружено у 58 (70,7%) пациентов. Совокупность этих изменений характеризовала преимущественно периферический характер поражения.

У больных СМА электрофизиологическая картина определялась признаками перестройки двигательных единиц. Увеличение длительности ПДЕ отмечено у 10 (90,9%) пациентов, денервационно-реиннервационные изменения – у всех 11 (100,0%) обследованных.

Группы НМСН и СМА статистически значимо различались по частоте нарушений сенсорной проводимости, снижению скорости проведения импульса и денервационно-реиннервационным изменениям ($p<0,01$).

Для НМСН были характерны нарушения сенсорной проводимости (85,4%) и замедление проведения импульса (78,0%); при СМА чаще отмечали увеличение длительности ПДЕ (90,9%) и денервационно-реиннервационные изменения (100,0%). Снижение амплитуды М-ответа выявляли у 70,7% пациентов с НМСН и 81,8% с СМА; различие по этому показателю статистической значимости не достигало ($p>0,05$).

Для более подробной характеристики НМСН отдельно оценивали соотношение скоростных и амплитудных показателей моторной и сенсорной проводимости.

По результатам ЭНМГ различали демиелинизирующий, аксональный и смешанный варианты поражения периферических нервов.

Демиелинизирующий вариант зарегистрирован у 38 (46,3%) пациентов и оказался наиболее распространённым в группе НМСН. Его основным

электрофизиологическим проявлением служило нарушение проведения импульса по периферическим нервам.

Аксональный вариант выявлен у 26 (31,7%) пациентов; для него было характерно преимущественное снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов.

Численность пациентов с каждым вариантом приведена в таблице 4.5.

Таблица 4.5. – Электрофизиологические варианты НМСН по данным ЭНМГ (n=82)

Электрофизиологический вариант	Количество пациентов	%
Демиелинизирующий вариант	38	46,3
Аксональный вариант	26	31,7
Смешанный вариант	18	22,0
Всего	**82**	**100,0**

Примечание: распределение вариантов НМСН выполнено на основании оценки скорости проведения импульса, амплитуды М-ответа и показателей сенсорной проводимости

Смешанный вариант диагностирован у 18 (22,0%) человек. В этой группе одновременно выявляли нарушения скорости проведения возбуждения и амплитудных характеристик ответов.

Доля демиелинизирующего варианта среди НМСН составила 46,3%, аксонального – 31,7%, смешанного – 22,0%. Такое распределение демонстрировало различия механизмов периферического поражения в пределах одной клинической группы.

Выделенные варианты учитывали при последующем сопоставлении электрофизиологической картины с фенотипическими особенностями и результатами молекулярно-генетического анализа.

4.1.3. Особенности электрофизиологических изменений при миотонических синдромах и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи

У пациентов с Мс и НМ диагностические задачи электрофизиологического обследования различались. При миотонических синдромах прежде всего оценивали возбудимость мышечных волокон, при наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи – признаки синаптической дисфункции.

Во время ЭНМГ и игольчатой ЭМГ регистрировали миотонические разряды, анализировали параметры ПДЕ, наличие миопатического паттерна и показатели нервно-мышечной передачи. Результаты приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. – Электрофизиологические особенности пациентов с Мс и НМ

Электрофизиологический показатель	Мс (n=7)	НМ (n=10)	p
Миопатический характер изменений	6 (85,7%)	0	<0,01
Миотонические разряды	7 (100%)	0	<0,001
Нарушение нервно-мышечной передачи	0	9 (90,0%)	<0,001
Декремент М-ответа при ритмической стимуляции	0	8 (80,0%)	<0,001

Примечание: данные представлены как n (%). Для сравнения групп применяли точный критерий Фишера с учётом малой численности наблюдений

Миотонические разряды выявлены у всех 7 пациентов с Мс (100%), а миопатический характер изменений – у 6 (85,7%). Среди пациентов с НМ ни миотонических разрядов, ни миопатического паттерна в представленных результатах не зарегистрировано.

В группе НМ нарушения нервно-мышечной передачи обнаружены у 9 (90,0%) из 10 пациентов. Декремент М-ответа при ритмической стимуляции отмечен у 8 (80,0%) обследованных. При Мс соответствующих изменений не выявлено.

Различия между группами достигали статистической значимости по всем четырём электрофизиологическим показателям: для миопатического характера

изменений $p<0,01$, для миотонических разрядов, нарушений нервно-мышечной передачи и декремента М-ответа $p<0,001$.

Эти результаты позволяли разграничивать миотонические синдромы, для которых характерны нарушения мышечной возбудимости, и наследственные нарушения нервно-мышечной передачи, проявлявшиеся изменениями при ритмической стимуляции. Окончательную интерпретацию проводили в сочетании с клинической картиной.

4.1.4. Диагностическое значение электронейромиографии и игольчатой электромиографии в фенотипической стратификации наследственных нервно-мышечных заболеваний

При сходных двигательных симптомах данные неврологического осмотра не всегда позволяли уверенно определить уровень поражения. Поэтому ЭНМГ и игольчатую ЭМГ применяли для разграничения первично-мышечных, периферических нейрогенных и мотонейрональных изменений, а также нарушений нервно-мышечной передачи.

При ПМД ориентировались на миопатические характеристики ПДЕ и их выраженность; при НМСН – на признаки аксонального либо демиелинизирующего поражения периферических нервов. Для СМА наибольшее диагностическое значение имели денервационно-реиннервационные изменения.

При миотонических синдромах анализировали миотонические разряды, тогда как при НМ основное внимание уделяли электрофизиологическим признакам нарушения передачи возбуждения к мышечному волокну.

Диагностическое значение отдельных электрофизиологических признаков систематизировано в таблице 4.7.

Таблица 4.7. – Значение ЭНМГ и игольчатой ЭМГ в диагностической оценке различных форм ННМЗ

Форма НННЗ	Основной электрофизиологический признак	Диагностическое значение
ПМД	Миопатический паттерн	Подтверждение первичного поражения мышечной ткани
НМСН	Аксональные и демиелинизирующие изменения	Определение характера поражения периферических нервов
СМА	Денервационно-реиннервационные изменения	Выявление признаков поражения двигательных структур
Мс	Миотонические разряды, изменение мышечной возбудимости	Подтверждение нарушения функции мышечного волокна
НМ	Нарушение нервно-мышечной передачи	Оценка функционального состояния нервно-мышечного соединения

Примечание: таблица отражает основные направления использования электрофизиологических методов в комплексной диагностике НННЗ

В совокупности полученные данные показывали различия электрофизиологических паттернов: миопатический характер преобладал при ПМД, нейрогенный – при НМСН и СМА; при Мс регистрировали миотонические разряды, а при НМ – нарушения нервно-мышечной передачи. Эти признаки использовали для уточнения клинической классификации до молекулярно-генетического этапа обследования.

Результаты электрофизиологического обследования учитывали при выборе направления генетического поиска. Их интерпретировали совместно с клиническим фенотипом и семейным анамнезом, поскольку один электрофизиологический признак не устанавливает молекулярную причину заболевания.

4.2. Биохимические маркеры мышечного повреждения и их диагностическая значимость

Биохимические показатели анализировали наряду с клиническими и электрофизиологическими признаками ННМЗ. Наибольшее внимание уделяли активности креатинфосфокиназы (КФК) как лабораторному признаку повреждения мышечной ткани.

Степень повышения КФК рассматривали отдельно для каждой клинической группы, поскольку характер мышечного поражения при разных ННМЗ неодинаков.

Частота нормальных и повышенных значений КФК по нозологическим группам представлена в таблице 4.8.

4.2.1. Уровень креатинфосфокиназы при различных формах наследственных нервно-мышечных заболеваний

Уровень КФК использовали при лабораторной характеристике миопатических и нейрогенных форм ННМЗ. Распределение показателя между группами было неоднородным.

При ПМД значительное повышение активности КФК отмечено у 60 из 90 пациентов (66,6%). У 5 (5,6%) обследованных показатель оставался в пределах нормы, у 25 (27,8%) выявлено повышение КФК без отнесения к категории значительного. Таким образом, гиперферментемия была характерна для большинства пациентов данной группы.

При НМСН, напротив, нормальная активность КФК зарегистрирована у 62 (75,6%) человек. Повышение выявлено у 18 (22,0%) пациентов, значительное – лишь у 2 (2,4%).

Таблица 4.8. – Изменение уровня КФК у пациентов с различными формами ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Нормальный уровень КФК	Повышение КФК	Значительное повышение КФК	p
ПМД	90	5 (5,6%)	25 (27,8%)	60 (66,6%)	<0,001
НМСН	82	62 (75,6%)	18 (22,0%)	2 (2,4%)	<0,001
СМА	11	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0	<0,05
Мс	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	>0,05
НМ	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0	<0,05

Примечание: данные представлены как n (%). Статистический анализ выполнен с использованием χ^2-критерия; при малой численности групп применяли точный критерий Фишера

Среди пациентов с СМА нормальные значения КФК имелись у 7 (63,6%), повышение – у 4 (36,4%). Случаев значительного повышения в этой группе не зарегистрировано.

В группе Мс активность КФК оставалась нормальной у 3 (42,9%) пациентов, а у 4 (57,1%) была повышена. Значительного повышения не наблюдали. Различия по распределению показателя в этой группе статистической значимости не достигали ($p>0,05$).

Для НМ было характерно сохранение нормальной активности КФК: соответствующие значения выявлены у 9 (90,0%) пациентов. Повышение отмечено у 1 (10,0%) обследованного; значительного повышения не выявлено.

Наиболее заметная гиперферментемия наблюдалась при ПМД: выраженные изменения КФК зарегистрированы у 60 (66,6%) пациентов. При НМСН нормальный показатель имели 62 (75,6%) человека. В группах СМА и Мс повышение отмечалось соответственно в 36,4% и 57,1% случаев, но не достигало категории значительного. При НМ нормальные значения сохранялись у 90,0% пациентов.

Различия в активности КФК дополняли фенотипическую характеристику ННМЗ: наибольшая выраженность лабораторных изменений приходилась на ПМД, а при НМСН и НМ преобладали нормальные значения.

4.2.2. Особенности изменения лактатдегидрогеназы и дополнительных ферментативных показателей

Помимо КФК определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), АСТ, АЛТ и альдолазы. Полученные результаты оценивали вместе с неврологической симптоматикой и электрофизиологическими признаками.

Распределение нормальных и повышенных значений ЛДГ по клиническим группам приведено в таблице 4.9.

Таблица 4.9. – Особенности изменения уровня ЛДГ у пациентов с различными формами ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Нормальный уровень ЛДГ	Повышение ЛДГ	p
ПМД	90	20 (22,2%)	70 (77,8%)	<0,001
НМСН	82	68 (82,9%)	14 (17,1%)	<0,001
СМА	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)	>0,05
Мс	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	>0,05
НМ	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	>0,05

Примечание: данные представлены как n (%). Для анализа различий использовали χ^2-критерий; при малой численности отдельных групп применяли точный критерий Фишера

У пациентов с ПМД повышение ЛДГ установлено у 70 из 90 (77,8%), нормальный показатель сохранялся у 20 (22,2%). В этой группе увеличение активности фермента встречалось чаще, чем при остальных изученных формах ННМЗ.

Среди пациентов с НМСН нормальная активность ЛДГ выявлена у 68 (82,9%), повышенная – у 14 (17,1%). При СМА соответствующие показатели составили 8 (72,7%) и 3 (27,3%) пациента, при Мс – 4 (57,1%) и 3 (42,9%).

В группе НМ нормальные значения ЛДГ отмечены у 9 (90,0%) человек, повышение – у 1 (10,0%). Изменения фермента в этой группе регистрировали редко.

В таблице для ПМД и НМСН указана статистическая значимость $p<0,001$; для СМА, Мс и НМ – $p>0,05$.

При дополнительной биохимической характеристике обращали внимание на АСТ, АЛТ и альдолазу. Изменения этих ферментов чаще наблюдали при ПМД, преимущественно одновременно с повышением КФК. При оценке трансаминаз учитывали, что их активность может возрастать и при повреждении скелетных мышц, поэтому повышение АСТ и АЛТ нельзя считать специфическим признаком заболевания печени.

При НМСН, СМА, Мс и НМ выраженные отклонения дополнительных ферментативных показателей в большинстве наблюдений отсутствовали.

Альдолазу интерпретировали как вспомогательный показатель в сочетании с уровнем КФК, клинической картиной и данными ЭНМГ. Самостоятельного значения для разграничения форм ННМЗ в представленном материале она не имела.

При ПМД значительное повышение КФК выявлено у 60 (66,6%) пациентов, увеличение ЛДГ – у 70 (77,8%). В группе НМСН нормальные значения этих ферментов зарегистрированы соответственно у 62 (75,6%) и 68 (82,9%) человек. Повышение ЛДГ при СМА отмечено у 3 (27,3%) пациентов, при Мс – у 3 (42,9%), при НМ – у 1 (10,0%).

Следовательно, характер биохимических изменений дополнял клиническое разграничение ННМЗ: повышение КФК и ЛДГ было наиболее выражено при ПМД, тогда как при НМСН и НМ показатели чаще оставались нормальными.

4.2.3. Связь биохимических показателей с клинической выраженностью заболевания

Для анализа связи лабораторных показателей с функциональным состоянием отдельно рассмотрены пациенты с ПМД, у которых повышение КФК встречалось наиболее часто. В зависимости от степени функциональных нарушений выделяли группы с лёгкими, умеренными и тяжёлыми проявлениями.

Таблица 4.10. – Взаимосвязь уровня КФК со степенью функциональных нарушений у пациентов с ПМД (n=90)

Степень функциональных нарушений	Количество пациентов	Характер изменения КФК	p
Лёгкие нарушения	16 (17,8%)	Умеренное повышение	-
Умеренные нарушения	46 (51,1%)	Выраженное повышение	<0,05
Тяжёлые нарушения	28 (31,1%)	Значительное повышение	<0,01

Примечание: статистическую оценку выполняли с использованием χ^2-критерия. Анализ отражает связь степени функционального ограничения с выраженностью повышения КФК у пациентов с ПМД

В группе лёгких функциональных нарушений умеренное повышение КФК имелось у 16 (17,8%) пациентов. При умеренном ограничении функций, зарегистрированном у 46 (51,1%) человек, в таблице отмечено выраженное повышение показателя. Тяжёлые нарушения выявлены у 28 (31,1%) пациентов; в этой группе повышение КФК относилось к категории значительного.

При сопоставлении функциональных ограничений с активностью КФК приведены статистически значимые различия: $p<0,05$ для умеренных нарушений и $p<0,01$ для тяжёлых. Более высоким категориям повышения КФК в данном анализе соответствовали более выраженные функциональные ограничения.

Для остальных форм ННМЗ подобная связь по представленным сведениям была менее отчётливой. При НМСН, СМА, Мс и НМ повышение КФК встречалось реже и, как правило, было менее выраженным, чем при ПМД.

При клинической оценке пациентов с ПМД активность КФК учитывали как один из признаков мышечного повреждения. Однако по изолированному значению фермента нельзя судить о степени функциональной недостаточности, поэтому его сопоставляли с неврологическими и электрофизиологическими данными.

4.3. Мультисистемные проявления и осложнения наследственных нервно-мышечных заболеваний

Для ряда ННМЗ характерно вовлечение не только двигательного аппарата, но и других органов. В исследовании оценивали сердечный ритм и функцию миокарда, показатели внешнего дыхания, состояние суставов и позвоночника. Выявленные изменения рассматривали с учётом формы заболевания, выраженности двигательных нарушений и продолжительности болезни.

4.3.1. Кардиологические нарушения у пациентов с различными формами наследственных нервно-мышечных заболеваний

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по результатам электрокардиографии и эхокардиографии. Анализировали нарушения ритма и проводимости, признаки кардиомиопатии и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Особое внимание уделяли пациентам с ПМД ввиду возможного поражения миокарда. Частота зарегистрированных кардиологических изменений по группам представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11. – Характеристика кардиологических изменений у пациентов с ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Нарушения ритма/проводимости	Признаки кардиомиопатии	Снижение ФВ ЛЖ
ПМД	90	3 (3,3%)	3 (3,3%)	2 (2,2%)
НМСН	82	2 (2,4%)	0	0
СМА	11	0	0	0
Мс	7	1 (14,3%)	0	0
НМ	10	0	0	0

Примечание: данные представлены как n (%). Оценку проводили по результатам ЭКГ и ЭхоКГ

При ПМД нарушения сердечного ритма и проводимости выявлены у 3 (3,3%) из 90 пациентов. Признаки кардиомиопатии имелись также у 3 (3,3%) человек, снижение ФВ ЛЖ – у 2 (2,2%) обследованных.

В группе НМСН нарушения ритма либо проводимости зарегистрированы у 2 (2,4%) из 82 пациентов. Признаков кардиомиопатии и снижения ФВ ЛЖ не обнаружено.

Среди всех 11 пациентов с СМА (по представленным показателям) нарушения ритма и проводимости, признаки кардиомиопатии и снижение ФВ ЛЖ не выявлены.

При Мс нарушение ритма или проводимости отмечено у 1 (14,3%) из 7 пациентов. Признаки кардиомиопатии и снижение ФВ ЛЖ в этой группе отсутствовали.

У пациентов с НМ оцениваемых кардиологических изменений – нарушений ритма и проводимости, кардиомиопатии и снижения ФВ ЛЖ – не зарегистрировано.

Кардиологические находки в обследованной группе преимущественно были представлены отдельными нарушениями ритма и проводимости. При ПМД отмечены все три исследуемых варианта: нарушения ритма и проводимости у 3 (3,3%) пациентов, признаки кардиомиопатии – у 3 (3,3%), снижение ФВ ЛЖ – у 2 (2,2%). При НМСН и Мс регистрировали лишь нарушения ритма либо проводимости; в группах СМА и НМ указанные изменения отсутствовали.

4.3.2. Нарушения дыхательной функции и их связь с прогрессированием заболевания

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали с учётом клинической формы ННМЗ и выраженности двигательного дефицита. Основными оцениваемыми признаками служили снижение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) и наличие выраженных дыхательных нарушений.

Частота выявленных отклонений приведена в таблице 4.12.

Таблица 4.12. – Частота нарушений дыхательной функции у пациентов с различными формами ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Снижение показателей ФВД (ЖЕЛ/ФЖЕЛ)	Выраженные дыхательные нарушения
ПМД	90	8 (8,9%)	3 (3,3%)
НМСН	82	2 (2,4%)	0
СМА	11	3 (27,3%)	1 (9,1%)
Мс	7	0	0
НМ	10	1 (10,0%)	0

Примечание: данные представлены как n (%). Оценку проводили с учётом клинических данных и функционального состояния дыхательной системы.

У пациентов с ПМД снижение показателей ФВД выявлено у 8 (8,9%) человек, выраженные дыхательные нарушения – у 3 (3,3%). По исходным наблюдениям эти изменения чаще сопровождали длительное течение заболевания и выраженный двигательный дефицит.

При СМА снижение показателей ФВД отмечено у 3 (27,3%) из 11 пациентов, выраженные дыхательные нарушения – у 1 (9,1%). По доле пациентов с уменьшенными показателями ФВД СМА занимала первое место среди обследованных форм.

В группе НМСН снижение показателей ФВД зарегистрировано у 2 (2,4%) пациентов; выраженных дыхательных нарушений не выявлено.

У больных Мс и НМ выраженных дыхательных расстройств не наблюдали. Снижение ФВД при Мс отсутствовало, тогда как среди пациентов с НМ оно выявлено у 1 (10,0%) человека.

Снижение ФВД чаще отмечалось при СМА – у 3 (27,3%) пациентов; при НМ оно зарегистрировано у 1 (10,0%), а при ПМД – у 8 (8,9%) обследованных. Выраженные дыхательные нарушения выявлены у 3 (3,3%) пациентов с ПМД и у 1 (9,1%) с СМА, но отсутствовали при НМСН, Мс и НМ.

Частота выявленных дыхательных нарушений различалась между клиническими группами. При этом отдельная статистическая оценка зависимости

этих проявлений от длительности заболевания и выраженности двигательного дефицита не представлена. Поэтому наблюдаемые различия не следует трактовать как доказанную связь дыхательных нарушений с тяжестью течения.

4.3.3. Контрактуры и деформации опорно-двигательного аппарата

При оценке костно-суставной системы регистрировали контрактуры, деформации стоп и изменения позвоночника. Эти проявления рассматривали вместе с характером двигательных нарушений и клиническим течением ННМЗ.

Распределение ортопедических изменений по клиническим группам приведено в таблице 4.13.

Таблица 4.13. – Структура ортопедических нарушений у пациентов с ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Контрактуры суставов	Деформации стоп	Изменения позвоночника
ПМД	90	28 (31,1%)	12 (13,3%)	14 (15,6%)
НМСН	82	8 (9,8%)	42 (51,2%)	6 (7,3%)
СМА	11	5 (45,5%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)
Мс	7	1 (14,3%)	0	0
НМ	10	0	0	0

Примечание: данные представлены как n (%). Оценку проводили на основании клинического осмотра и выявления структурных изменений опорно-двигательного аппарата

Среди пациентов с ПМД контрактуры суставов отмечены у 28 (31,1%) из 90 человек, деформации стоп – у 12 (13,3%), изменения позвоночника – у 14 (15,6%). Контрактуры были наиболее частым из трёх оцениваемых нарушений и сочетались с ограничением двигательной активности. При этом по представленным данным невозможно отдельно оценить влияние возраста, длительности заболевания и выраженности слабости на развитие контрактур.

При НМСН на первый план выходили деформации стоп, выявленные у 42 (51,2%) из 82 пациентов. Контрактуры суставов имелись у 8 (9,8%) человек, изменения позвоночника – у 6 (7,3%). Таким образом, деформации стоп

встречались значительно чаще остальных зарегистрированных ортопедических изменений.

В группе СМА контрактуры суставов обнаружены у 5 (45,5%) пациентов; у такого же числа обследованных имелись изменения позвоночника. Деформации стоп зарегистрированы у 2 (18,2%) человек. В отличие от НМСН, при СМА контрактуры и изменения позвоночника встречались с одинаковой частотой.

В группе Мс контрактура сустава выявлена у 1 (14,3%) из 7 обследованных. Деформаций стоп и изменений позвоночника не зарегистрировано.

Среди всех 10 пациентов с НМ контрактуры суставов, деформации стоп и изменения позвоночника отсутствовали.

По характеру ортопедических изменений группы различались: при ПМД наиболее часто регистрировали контрактуры – 28 (31,1%) случаев, при НМСН деформации стоп – 42 (51,2%), при СМА контрактуры и изменения позвоночника – по 5 (45,5%). У пациентов с Мс и НМ такие нарушения встречались заметно реже.

Различия в ортопедическом статусе сопоставляли с ведущими двигательными проявлениями: преимущественно проксимальной слабостью при ПМД, дистальным дефицитом при НМСН и более выраженными нарушениями двигательных функций при СМА. Такое сопоставление необходимо для оценки характера функциональных ограничений.

4.3.4. Комплексная оценка факторов, влияющих на функциональное состояние пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями

При характеристике функционального состояния пациентов учитывали сочетание двигательных, электрофизиологических, биохимических и системных нарушений. Их выраженность и соотношение зависели от клинической формы ННМЗ.

В группе ПМД функциональные ограничения сопровождались преимущественно миопатическими изменениями по данным ЭНМГ, повышением

активности мышечных ферментов и ортопедическими осложнениями. Миопатический паттерн выявлен у 82 (91,1%) пациентов, значительное повышение КФК – у 60 (66,6%). Контрактуры суставов имелись у 28 (31,1%) пациентов, деформации стоп – у 12 (13,3%), изменения позвоночника – у 14 (15,6%). Снижение показателей ФВД отмечено у 8 (8,9%) человек, выраженные дыхательные нарушения – у 3 (3,3%). Нарушения сердечного ритма и проводимости зарегистрированы у 3 (3,3%) пациентов, признаки кардиомиопатии – у 3 (3,3%), снижение ФВ ЛЖ – у 2 (2,2%).

При НМСН клиническую картину дополняли признаки периферического нейрогенного поражения и дистальных двигательных нарушений. Нейрогенный паттерн зарегистрирован у 78 (95,1%) пациентов. Деформации стоп выявлены у 42 (51,2%) человек, контрактуры суставов – у 8 (9,8%), изменения позвоночника – у 6 (7,3%). Нормальные значения КФК сохранялись у 62 (75,6%) пациентов; повышение ЛДГ имелось у 14 (17,1%).

Для СМА характерно сочетание нейрогенных электрофизиологических изменений с ортопедическими и дыхательными нарушениями. Нейрогенный паттерн выявлен у всех 11 (100%) пациентов. Контрактуры суставов и изменения позвоночника отмечены по 5 (45,5%) случаев, деформации стоп – у 2 (18,2%). Снижение ФВД зарегистрировано у 3 (27,3%) человек, выраженные дыхательные нарушения – у 1 (9,1%).

В группе Мс наибольшее диагностическое значение имели изменения мышечной возбудимости: миотонические разряды зарегистрированы у всех 7 (100%) пациентов, миопатический паттерн – у 6 (85,7%). Контрактура сустава выявлена у 1 (14,3%) обследованного; выраженных кардиологических и дыхательных изменений в группе не отмечено.

У больных НМ клинические ограничения преимущественно сопровождались нарушениями нервно-мышечной передачи, установленными у 9 (90,0%) пациентов. Декремент М-ответа при ритмической стимуляции отмечен у 8 (80,0%) человек.

Контрактур, деформаций стоп и изменений позвоночника не выявлено; нормальная активность КФК сохранялась у 9 (90,0%) обследованных.

Группы показателей, использованных при комплексной оценке состояния пациентов, обобщены в таблице 4.14.

Таблица 4.14. – Основные факторы, влияющие на функциональное состояние пациентов с ННМЗ

Фактор	Основное значение при ННМЗ	Наиболее характерные формы
Выраженность двигательных нарушений	Ограничение двигательной активности и самостоятельности	ПМД, СМА
Электрофизиологические изменения	Определение уровня и характера поражения нервно-мышечной системы	ПМД, НМСН, СМА
Повышение мышечных ферментов	Дополнительная оценка степени мышечного повреждения	ПМД
Контрактуры и ортопедические нарушения	Дополнительное ограничение двигательной активности	ПМД, НМСН, СМА
Кардиореспираторные проявления	Дополнительные функциональные ограничения при вовлечении соответствующих систем	Отдельные формы ПМД и СМА

Примечание: таблица отражает основные факторы, учитываемые при комплексной оценке функционального состояния пациентов с ННМЗ

При сопоставлении НМ и Мс с другими клиническими формами наиболее характерными оказались функциональные электрофизиологические нарушения: для Мс – миотонические разряды, для НМ – нарушения нервно-мышечной передачи. Структурные осложнения в этих группах регистрировали реже.

Результаты электрофизиологических исследований рассматривали как дополнение к клиническому фенотипированию. При этом они уточняли

преимущественный уровень поражения, а биохимические и системные показатели характеризовали сопутствующие проявления заболевания.

Сопоставление результатов разных методов давало более полное представление о состоянии обследованных пациентов, чем оценка одного показателя. Обнаруженные изменения следует интерпретировать применительно к данной клинической группе: полученные частоты не являются оценкой распространённости соответствующих нарушений среди всего населения Республики Таджикистан.

ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ННМЗ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

5.1. Общая характеристика результатов молекулярно-генетического исследования

Молекулярно-генетический этап обследования был направлен на установление причины заболевания, уточнение клинического диагноза и определение типа наследования у пациентов с ННМЗ. Полученные сведения использовали также при оценке риска повторного возникновения заболевания в семье. Выбор лабораторного метода основывался на клинической картине, семейном анамнезе, результатах электрофизиологических и биохимических исследований.

Генетическому тестированию предшествовал анализ фенотипа и родословной. Данные неврологического осмотра сопоставляли с результатами инструментального и лабораторного обследования, после чего определяли наиболее обоснованное направление молекулярного поиска.

Объём генетического тестирования зависел от предполагаемой формы ННМЗ. Первоначально исследовали наиболее вероятные нарушения, в том числе крупные делеции и дупликации методом MLPA. При отсутствии диагностически значимой находки применяли NGS-панели генов, ассоциированных с нервно-мышечными заболеваниями. Если клиническая картина была атипичной, первоначальное исследование не позволяло установить диагноз либо предполагался редкий наследственный синдром, проводили полноэкзомное секвенирование (WES).

Последовательность молекулярно-генетического обследования показана на рисунке 5.1.

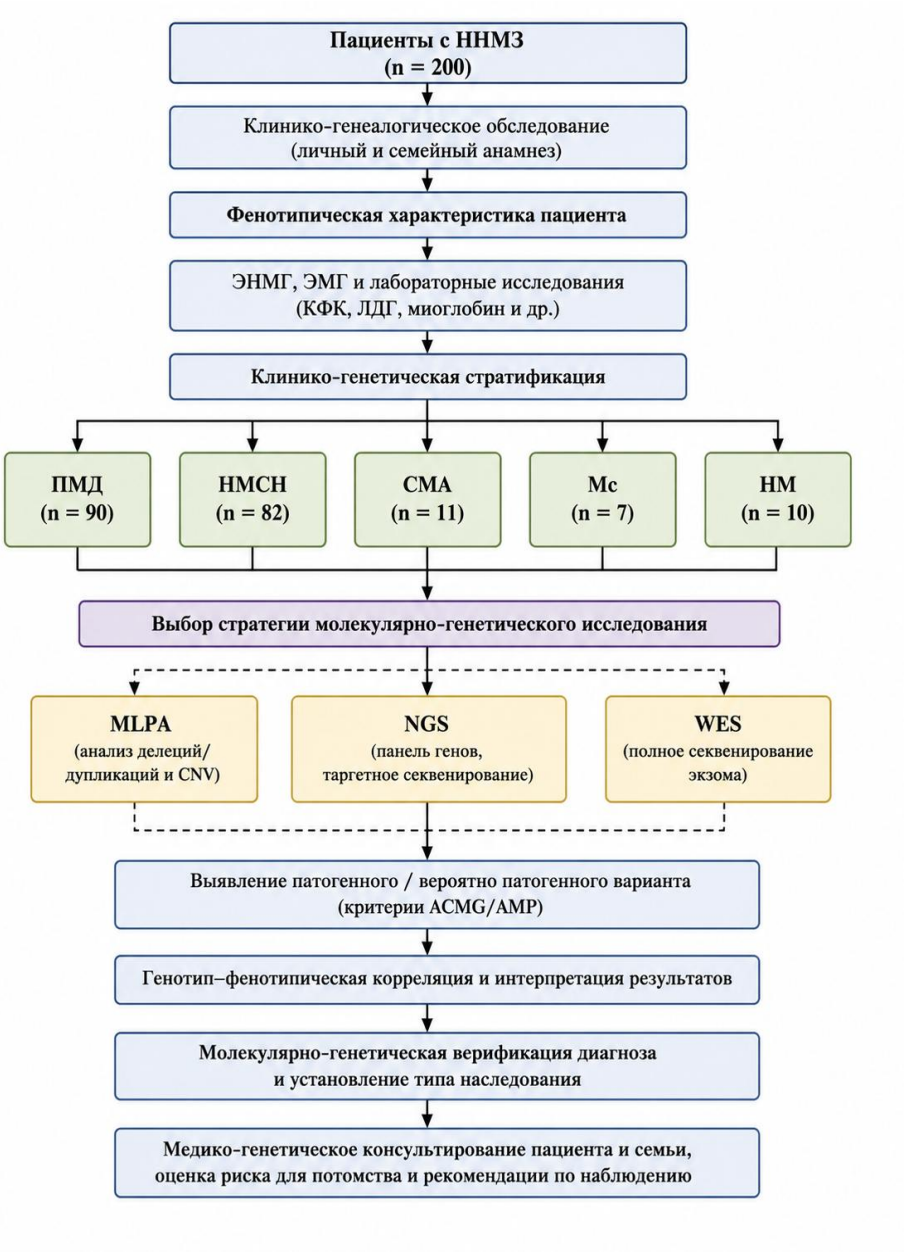

Рисунок 5.1. - Алгоритм молекулярно-генетической верификации ННМЗ в исследуемой когорте

Использование взаимодополняющих методов позволяло исследовать различные типы генетических изменений. Обнаруженные варианты сопоставляли с клиническим фенотипом, предполагаемым характером наследования и сведениями о заболевании у родственников.

5.1.1. Общая структура выявленных генетических вариантов

Молекулярно-генетические результаты 200 обследованных пациентов охватывали пять клинических групп ННМЗ. Набор исследованных генов и характер выявленных изменений зависели от нозологической формы. Среди находок были делеции и дупликации, варианты числа копий генов, однонуклеотидные замены и экспансии повторов.

У пациентов с ПМД анализировали преимущественно гены DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD и FKRP; выявленные изменения включали делеции, дупликации и SNV. При НМСН исследовали PMP22, MPZ, MFN2, GJB1 и MTMR2, рассматривая SNV и CNV. У больных со СМА изучали SMN1 и число копий SMN2. При миотонических синдромах оценивали CLCN1 и SCN4A, при наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи – CHRNE, RAPSN и другие гены, связанные с функцией нервно-мышечного синапса.

Таблица 5.1. - Молекулярно-генетическая характеристика исследуемой когорты пациентов с ННМЗ (n = 200)

Клиническая группа	Число пациентов, n	Основные гены	Типы генетических вариантов, указанные в результатах
ПМД	90	DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP и др.	Делеции, дупликации, SNV
НМСН	82	PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и др.	SNV, CNV
СМА	11	SMN1, SMN2	Гомозиготные делеции, изменения числа копий
Мс	7	CLCN1, SCN4A	SNV
НМ	10	CHRNE, RAPSN и др.	SNV
Всего	200	-	-

Примечание: перечень отражает гены и типы генетических изменений, указанные в исходных результатах исследования. Подробная характеристика отдельных генетических вариантов представлена в подразделах 5.2.1–5.2.4

Приведённый перечень генов характеризует направления молекулярного поиска в каждой клинической группе. Для количественной оценки структуры генетических находок существенны не только названия исследованных генов, но и число пациентов с конкретными вариантами, а также количество случаев с установленной молекулярной причиной заболевания. Эти сведения необходимы для определения представленности отдельных генетических форм в когорте.

Особый интерес представляют изменения DMD, CAPN3, PMP22, MFN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE и RAPSN. Их диагностическое значение оценивали с учётом характера варианта, предполагаемого типа наследования и соответствия клиническим проявлениям пациента.

5.1.2. Характеристика выявленных молекулярных изменений

В молекулярно-генетических результатах 200 пациентов выделены шесть категорий изменений: делеции, дупликации, SNV, CNV, небольшие инсерции и делеции (indel), а также другие варианты. Соотношение этих категорий зависело от клинической группы.

При ПМД зарегистрированы 47 SNV, 32 делеции, 6 дупликаций, 3 indel и 2 других варианта. Среди пациентов с НМСН указаны 70 SNV, 10 CNV и 2 делеции. У всех 11 больных со СМА отмечены делеции. В группах миотонических синдромов и наследственных нарушений нервно-мышечной передачи представлены SNV: соответственно 7 и 10 случаев.

Таблица 5.2. - Распределение молекулярных изменений по клиническим группам ННМЗ

ПМД	90	DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD,	Делеции, дупликации, SNV	Мс (n = 7)	НМ (n = 10)	Всего

		FKRP и др.				
НМСН	82	PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и др.	SNV, CNV	-	-	45
СМА	11	SMN1, SMN2	Гомозиготные делеции, изменения числа копий	-	-	6
Мс	7	CLCN1, SCN4A	SNV	7	10	134
НМ	10	CHRNE, RAPSN и др.	SNV	-	-	10
Всего	200	-	-	-	-	3
Другие варианты	2	-	-	-	-	2
Всего по группам	90	82	11	7	10	200

Примечание: SNV однонуклеотидные варианты; CNV изменения числа копий генов; indel небольшие вставки и делеции. Прочерк означает, что соответствующие изменения в исходной таблице не указаны

В группе ПМД были обнаружены разные типы молекулярных изменений, тогда как среди находок при НМСН преобладали SNV. У пациентов со СМА указаны делеции; в группах миотонических синдромов и наследственных нарушений нервно-мышечной передачи – SNV. Эти данные относятся к обследованной когорте и не характеризуют частоту соответствующих изменений среди населения Таджикистана.

При рассмотрении структуры молекулярных изменений следует учитывать особенности их классификации. Делеции и дупликации могут относиться к CNV, поэтому приведённые категории не всегда являются независимыми. В частности, для НМСН отдельно указаны 10 CNV и 2 делеции. Корректное прочтение такого

распределения зависит от того, как учитывались отдельные варианты и соответствуют ли записи самостоятельным наблюдениям.

Для дальнейшей характеристики генетического спектра сведения сгруппированы по нозологическим формам с указанием вовлечённых генов, типов изменений и их клинической значимости. Такой порядок изложения позволяет сопоставить молекулярные результаты с особенностями заболевания.

5.1.3. Клиническая значимость результатов молекулярно-генетического исследования

Клиническую значимость молекулярных находок определяли по их соответствию фенотипу пациента, электрофизиологическим данным и семейному анамнезу. При этом учитывали возраст дебюта, распределение и выраженность мышечной слабости, характер двигательных нарушений и течение заболевания. Совместная оценка этих сведений способствовала уточнению нозологического диагноза.

Необходимость молекулярного подтверждения особенно заметна при заболеваниях со сходной симптоматикой. Мышечная слабость, атрофии, изменение походки и снижение сухожильных рефлексов могут наблюдаться при разных формах наследственной патологии. Патогенный или вероятно патогенный вариант помогает установить причину заболевания лишь тогда, когда он согласуется с фенотипом и предполагаемым типом наследования.

При интерпретации учитывали особенности каждой клинической группы. У пациентов с ПМД молекулярные данные сопоставляли с характером мышечного поражения, возрастом дебюта и активностью КФК. При НМСН обращали внимание на распределение мышечной слабости, атрофии, чувствительные расстройства и показатели проводимости периферических нервов. В группе СМА учитывали результаты исследования SMN1 и SMN2, сроки появления симптомов и степень двигательного дефицита. При миотонических синдромах генетические находки

соотносили с миотоническим феноменом и нарушением расслабления мышц; при наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи – с патологической утомляемостью, колебаниями мышечной силы и вовлечением глазодвигательной, жевательной или глотательной мускулатуры.

Сопоставление молекулярных результатов с родословной позволяло уточнять вероятный механизм наследования и оценивать показания к обследованию родственников. Для медико-генетического консультирования существенны конкретный ген, классификация выявленного варианта, тип наследования и сведения о больных членах семьи. Наличие нескольких случаев заболевания среди родственников само по себе ещё не устанавливает механизм его передачи.

При оценке генетических результатов разграничивали патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты неопределённого клинического значения. Последние не могут служить самостоятельным доказательством этиологии заболевания. Даже при обнаружении генетического изменения необходимо учитывать, объясняет ли оно весь комплекс клинических проявлений, особенно при атипичном или сложном фенотипе.

Диагностические возможности зависят и от выбранной технологии. Отрицательный результат поиска патогенного варианта не исключает наследственное заболевание: некоторые типы изменений могут не выявляться применённым методом. В подобной ситуации дальнейшее обследование определяют с учётом клинической картины и уже полученных лабораторных данных.

Поэтому молекулярно-генетические находки рассматривали совместно с клиническими, генеалогическими и электрофизиологическими характеристиками пациентов. Далее представлены результаты по отдельным нозологическим группам, необходимые для анализа связей между генотипом и фенотипом.

5.2. Молекулярно-генетическая характеристика отдельных форм ННМЗ

Молекулярные результаты рассмотрены отдельно при ПМД, НМСН, СМА, миотонических синдромах и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи. В каждой группе описаны выявленные гены и типы изменений, а также их соответствие нозологической характеристике заболевания.

5.2.1. Молекулярно-генетическая характеристика прогрессирующих мышечных дистрофий

Группа ПМД включала 90 пациентов (45,0%) и была наиболее многочисленной в исследовании. Выявленные у них генетические варианты были связаны с дистрофинопатиями и различными формами поясно-конечностных мышечных дистрофий. После клинической, электрофизиологической и лабораторной характеристики этих пациентов, представленной ранее, рассмотрим распределение молекулярных находок.

Наибольшую подгруппу составили дистрофинопатии: варианты гена DMD выявлены у 38 пациентов (42,2%). Изменения CAPN3 занимали второе место и были зарегистрированы у 18 больных (20,0%).

Таблица 5.3. - Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с ПМД (n = 90)

Ген	Нозологическая форма	Число пациентов, n	Доля среди пациентов с ПМД, %
DMD	Дистрофинопатии	38	42,2
CAPN3	LGMD R1	18	20,0
DYSF	LGMD R2	11	12,2
SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	Саркогликанопатии	10	11,1
FKRP	LGMD R9	6	6,7

Другие гены (LMNA, CAV3, ANO5, TTN и др.)	Другие формы ПМД	7	7,8
Всего	-	**90**	**100,0**

Примечание: LGMD поясно-конечностные мышечные дистрофии

По данным таблицы 5.3, дистрофинопатии составили 42,2% группы ПМД; остальные 52 пациента (57,8%) относились к другим генетическим формам. Среди них наиболее часто встречались изменения CAPN3, обнаруженные у 18 обследованных. Полученное распределение характеризует генетическую неоднородность ПМД в изученной клинической группе.

Помимо наиболее многочисленных генетических форм, варианты DYSF были выявлены у 11 пациентов (12,2%), генов саркогликанового комплекса – у 10 (11,1%), FKRP – у шести (6,7%). Ещё у семи больных (7,8%) обнаружены изменения других генов, включая LMNA, CAV3, ANO5 и TTN. При сходных проявлениях мышечной слабости эти находки позволяют различать отдельные генетические формы заболевания.

Наиболее представленными в этой выборке оказались DMD- и CAPN3-ассоциированные формы ПМД. Однако их долю среди обследованных пациентов нельзя непосредственно отождествлять с распространённостью соответствующих заболеваний в РТ. Клиническая выборка не позволяет сделать такой вывод без учёта принципов направления больных и доступности генетической диагностики.

Установление генетической формы заболевания имеет значение для уточнения диагноза и консультирования семьи. При выявлении патогенного или вероятно патогенного варианта оценивали соответствие клиническим проявлениям и предполагаемый тип наследования. Окончательная интерпретация зависит от характеристик конкретного изменения и семейного анамнеза.

При анализе семейных случаев учитывали также возможную роль кровнородственных браков. Однако семейная агрегация заболевания или родственный брак сами по себе не позволяют связать клинический фенотип с определённым геном. Для такой оценки необходимы сведения о генетических вариантах у членов семьи и их распределении в родословной.

В исследуемой группе ПМД генетические результаты позволили разграничить несколько нозологических форм. При интерпретации каждой молекулярной находки учитывали характер наследования и соответствие установленного варианта клинической картине.

5.2.2. Молекулярно-генетическая характеристика наследственных моторно-сенсорных нейропатий

НМСН были диагностированы у 82 пациентов (41,0%), что соответствовало второй по численности группе исследования. Молекулярные изменения затрагивали разные гены, ассоциированные с наследственным поражением периферических нервов. Наиболее многочисленными оказались подгруппы, связанные с PMP22, MPZ и MFN2.

Варианты PMP22 выявлены у 28 пациентов (34,1%). Изменения MPZ зарегистрированы у 15 (18,3%), MFN2 – у 12 (14,6%), GJB1 – у 10 (12,2%), MTMR2 – у семи (8,5%). У остальных 10 больных (12,2%) обнаружены варианты других генов, связанных с наследственными нейропатиями.

Таблица 5.4. - Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с НМСН (n = 82)

Ген	Ассоциированная форма НМСН	Количество пациентов, n	Доля среди НМСН, %
PMP22	CMT1A / HNPP	28	34,1
MPZ	CMT1B / CMT2	15	18,3
MFN2	CMT2A	12	14,6

GJB1	CMTX1	10	12,2
MTMR2	CMT4B1	7	8,5
Другие гены	Другие формы HMCH	10	12,2
Всего	-	**82**	**100,0**

Примечание: CMT болезнь Шарко-Мари-Тута; HNPP наследственная невропатия со склонностью к компрессионным параличам

Наибольшая доля молекулярных находок приходилась на ген PMP22. С ним связаны разные клинические формы, в частности CMT1A и HNPP, поэтому для характеристики этой подгруппы существенно, какие именно варианты были выявлены и как они соотносились с установленными фенотипами.

Варианты MPZ выявлены у 15 пациентов (18,3%). В таблице им соответствуют CMT1B и CMT2, различающиеся по клиническим и электрофизиологическим проявлениям. Оценка этих находок требует сопоставления с проводимостью периферических нервов, амплитудой М-ответа и характеристиками сенсорных волокон.

У 12 пациентов (14,6%) обнаружены варианты MFN2, связанные в таблице с CMT2A. Их клиническое значение рассматривали с учётом двигательных и чувствительных нарушений, а также электрофизиологических признаков поражения периферических нервов.

Изменения GJB1 зарегистрированы у 10 пациентов (12,2%), MTMR2 – у семи (8,5%). Варианты других генов выявлены ещё у 10 больных (12,2%). Поскольку последняя категория объединяет несколько генетических форм, без детализации по отдельным генам невозможно определить представленность каждой из них.

В сумме варианты PMP22, MPZ и MFN2 выявлены у 55 из 82 пациентов, или 67,1%. В другом фрагменте исходного текста для этой совокупности указано 67,0%. По приведённым абсолютным числам получается 67,1%; при окончательном

оформлении работы числовое обозначение одного и того же показателя следует унифицировать.

Распределение генетических находок характеризует обследованную группу пациентов с НМСН, а не частоту этих вариантов среди населения Таджикистана. Поскольку выборка сформирована из лиц, направленных на клиническое и молекулярно-генетическое обследование, её результаты не могут служить самостоятельной основой для популяционных оценок.

Генетические данные дополняли клиническую и электрофизиологическую диагностику НМСН и использовались при определении характера наследования. Причинную значимость обнаруженного варианта оценивали с учётом его патогенности, соответствия фенотипу и семейного анамнеза.

Особую диагностическую ценность представляет совместный анализ молекулярного варианта, характера поражения периферических нервов и сведений о заболевании у родственников. Такое сопоставление необходимо для индивидуальной интерпретации редких форм НМСН.

5.2.3. Молекулярно-генетическая характеристика спинальных мышечных атрофий

СМА установлена у 11 пациентов (5,5% общей когорты). Во всех случаях выявлена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. Кроме того, определяли число копий SMN2 как одну из молекулярных характеристик, потенциально связанных с тяжестью и возрастом дебюта заболевания.

Таблица 5.5. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов со СМА (n = 11)

Ген	Выявленные изменения	Количество пациентов, n	Доля среди пациентов со СМА, %

SMN1	Гомозиготная делеция экзона 7	11	100,0
SMN2	2 копии	5	45,5
SMN2	3 копии	4	36,4
SMN2	≥4 копий	2	18,1

Примечание: число копий SMN2 рассматривается как один из генетических факторов, связанных с вариабельностью клинических проявлений СМА

У пяти пациентов (45,5%) установлены две копии SMN2, у четырёх (36,4%) – три, у двух (18,1%) – четыре и более. Чаще всего регистрировалось наличие двух копий гена.

По представленным клиническим наблюдениям, при двух копиях SMN2 симптомы появлялись раньше, а двигательные нарушения были выражены сильнее. У пациентов с тремя и более копиями отмечалась тенденция к более позднему дебюту и менее тяжёлому течению. Однако численность группы – 11 пациентов – не позволяет считать эту зависимость подтверждённой без индивидуального сопоставления клинических и генетических характеристик.

При одинаковом типе изменения SMN1 число копий SMN2 могло быть одним из факторов фенотипической вариабельности. Для оценки роли SMN2 необходимы индивидуальные данные о возрасте дебюта, степени мышечной слабости и двигательных ограничениях. Представленная сводная характеристика не позволяет определить силу и статистическую значимость предполагаемой зависимости.

У всех 11 обследованных пациентов со СМА выявлено изменение SMN1, что послужило основанием для молекулярного подтверждения диагноза. Число копий SMN2 дополняло генетическую характеристику группы; самостоятельно этот показатель не определяет клиническое состояние пациента или индивидуальный прогноз.

5.2.4. Молекулярно-генетическая характеристика миотонических синдромов и наследственных нарушений нервно-мышечной передачи

Миотонические синдромы (Мс) и наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (НМ) выявлены у 17 пациентов: семи с Мс и десяти с НМ. Генетические изменения были представлены вариантами CLCN1, SCN4A, CHRNE и RAPSN. Их распределение соответствовало клинической принадлежности пациентов к указанным группам.

Таблица 5.6. - Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с Мс и НМ (n = 17)

Ген	Заболевание	Количество пациентов, n	Доля среди соответствующей группы, %
CLCN1	Мс	5	71,4
SCN4A	Мс	2	28,6
CHRNE	НМ	6	60,0
RAPSN	НМ	4	40,0
Всего	-	17	-

Примечание: доли рассчитаны отдельно для каждой клинической группы: Мс 7 пациентов, НМ 10 пациентов

При Мс варианты CLCN1 обнаружены у пяти из семи пациентов (71,4%), SCN4A – у двух (28,6%). В пределах обследованной группы находки CLCN1 встречались чаще вариантов SCN4A. Однако из-за небольшого числа наблюдений это соотношение не следует переносить на другие клинические выборки и население РТ.

В группе НМ у шести из десяти пациентов (60,0%) выявлены варианты CHRNE, у четырёх (40,0%) – RAPSN. Численное преобладание вариантов CHRNE

не является основанием для вывода о более высокой распространённости этой генетической формы в популяции без репрезентативного исследования.

Молекулярный профиль этих групп отражает различия в механизмах заболеваний: при Мс изучали гены ионных каналов скелетной мускулатуры, а при НМ – гены, связанные с функцией нервно-мышечного синапса. Клиническую значимость выявленных изменений определяли с учётом симптоматики и классификации генетического варианта.

У больных с Мс генетические находки сопоставляли с миотоническим феноменом, замедленным расслаблением мышц после сокращения и сопутствующими проявлениями. При НМ учитывали патологическую мышечную утомляемость, изменение выраженности слабости в течение дня и вовлечение глазодвигательной, жевательной или глотательной мускулатуры. Соответствие результатов тестирования клиническому фенотипу оценивали индивидуально.

Для обеих групп молекулярная диагностика имеет значение при уточнении диагноза и медико-генетическом консультировании. При этом причинную роль обнаруженного изменения определяют не только по его локализации в гене, но и по патогенности, типу наследования и клиническим данным.

Варианты четырёх генов, приведённых в таблице 5.6, охватывают все 17 наблюдений. Вместе с тем заключение о молекулярном подтверждении каждого диагноза возможно лишь при соответствии выявленного варианта критериям патогенности или вероятной патогенности и клиническим проявлениям заболевания.

5.3. Клиническое значение генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

После молекулярно-генетической верификации результаты сопоставляли с клиническим течением, лабораторными и электрофизиологическими

показателями. Такой анализ необходим для характеристики фенотипических различий между пациентами, в том числе в пределах одной нозологической формы.

В основу генотип-фенотипического сопоставления вошли возраст дебюта, особенности прогрессирования, клинические проявления, активность КФК, показатели ЭНМГ и тип обнаруженного генетического изменения. Оценивали диагностическую значимость этих характеристик и их возможную связь с тяжестью заболевания.

5.3.1. Связь генотипа с клиническими особенностями наследственных нервно-мышечных заболеваний

Молекулярно-генетические результаты сопоставляли с клиническими данными 200 пациентов: 90 с ПМД, 82 с НМСН, 11 со СМА, 7 с миотоническими синдромами и 10 с наследственными нарушениями нервно-мышечной передачи. При анализе учитывали распределение мышечной слабости, двигательные и чувствительные нарушения, активность КФК и результаты электрофизиологических исследований.

У пациентов с ПМД оценивали варианты DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP и других генов, ассоциированных с мышечными дистрофиями. Молекулярные находки сопоставляли с прогрессирующей слабостью, двигательными ограничениями и активностью КФК как лабораторным показателем мышечного повреждения.

При НМСН рассматривали изменения PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и других генов наследственных нейропатий. Их сопоставляли с дистальными атрофиями и слабостью мышц, нарушениями чувствительности, скоростью проведения импульса по периферическим нервам и другими результатами ЭНМГ.

В группе СМА изучали изменения SMN1, включая гомозиготную делецию экзона 7, и число копий SMN2. Клиническая характеристика включала распределение мышечной слабости и степень двигательных нарушений. Оценка

зависимости тяжести заболевания от числа копий SMN2 требует индивидуального сопоставления этих показателей.

При миотонических синдромах исследовали CLCN1 и SCN4A, сопоставляя результаты с миотонией и нарушением расслабления мышц. У пациентов с наследственными нарушениями нервно-мышечной передачи оценивали варианты CHRNE и RAPSN в связи с мышечной слабостью и патологической утомляемостью.

Основные клинические характеристики и молекулярные находки сопоставлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7. - Генотип-фенотипические особенности основных форм ННМЗ

Клиническая группа	**Генетические особенности**	**Основные клинические проявления**	**Число пациентов, n**
ПМД	Варианты в генах DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP и других генах	Прогрессирующая мышечная слабость, двигательные ограничения, повышение активности КФК	90
НМСН	Варианты в генах PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и других генах	Дистальная мышечная слабость, мышечные атрофии, чувствительные нарушения, изменения нервной проводимости	82
СМА	Гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1; различное число копий SMN2	Преимущественно проксимальная мышечная слабость, двигательные нарушения	11
Мс	Варианты в генах CLCN1 и SCN4A	Миотонические проявления, затруднение расслабления мышц	7
НМ	Варианты в генах CHRNE и RAPSN	Мышечная слабость, повышенная утомляемость, проявления нарушения нервно-мышечной передачи	10
Всего	-	-	**200**

Примечание: ПМД прогрессирующие мышечные дистрофии; НМСН наследственные моторно-сенсорные нейропатии; СМА спинальные мышечные атрофии; Мс миотонические синдромы; НМ наследственные нарушения нервно-мышечной передачи; КФК креатинфосфокиназа.

Таблица отражает соответствие клинических групп исследованным генам и характерным фенотипическим проявлениям. Однако приведённые сведения не устанавливают зависимости между отдельными вариантами и тяжестью заболевания. Для её оценки необходимо учитывать возраст дебюта, степень мышечной слабости и функциональные ограничения каждого пациента.

При атипичном фенотипе результаты генетического исследования могут уточнять нозологический диагноз и помогать разграничивать заболевания со сходными проявлениями. Такой вывод требует согласованности молекулярной находки с неврологическим статусом и электрофизиологическими данными.

5.3.2. Связь молекулярно-генетических изменений с биохимическими маркерами

Биохимические показатели КФК, ЛДГ, АЛТ и АСТ оценивали в зависимости от клинической формы ННМЗ. Наиболее часто повышение КФК отмечали при ПМД: у 85 из 90 пациентов (94,4%), в том числе у 25 (27,8%) оно было повышенным, а у 60 (66,6%) – значительным. При НМСН превышение референсных значений обнаружено у 20 из 82 пациентов (24,4%), включая два случая значительного повышения.

При СМА повышение КФК выявлено у 4 из 11 пациентов (36,4%), при Мс – у 4 из 7 (57,1%), при НМ – у 1 из 10 (10,0%).

Повышение ЛДГ зарегистрировано у 70 из 90 больных с ПМД (77,8%). В группе НМСН оно отмечалось у 14 из 82 пациентов (17,1%), при СМА – у 3 из 11 (27,3%), при Мс – у 3 из 7 (42,9%), при НМ – у 1 из 10 (10,0%).

Показатели АЛТ и АСТ представлены в таблице 5.8 как предварительные данные. До их сверки с первичной базой они не использовались для окончательного межгруппового сравнения.

Таблица 5.8. - Частота повышения биохимических маркеров у пациентов с различными формами ННМЗ

Клиническая группа	n	КФК, n (%)	ЛДГ, n (%)	АЛТ, n (%)	АСТ, n (%)
ПМД	90	85 (94,4)	70 (77,8)	36 (40,0)*	40 (44,4)*
НМСН	82	20 (24,4)	14 (17,1)	8 (9,8)*	10 (12,2)*
СМА	11	4 (36,4)	3 (27,3)	2 (18,2)*	2 (18,2)*
Мс	7	4 (57,1)	3 (42,9)	1 (14,3)*	1 (14,3)*
НМ	10	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)*	1 (10,0)*
Всего	200	114 (57,0)	91 (45,5)	*48 (24,0) **	*54 (27,0) **

Примечание: повышение КФК включает случаи умеренного и значительного повышения. Данные по АЛТ и АСТ предварительные и требуют проверки по первичной базе исследования.

У пациентов с ПМД обнаружена корреляция между активностью КФК и выраженностью функциональных нарушений ($r = 0,67$; $p < 0,01$): более высокие значения фермента сочетались с большими функциональными ограничениями. Этот результат характеризует связь лабораторного показателя с клиническим состоянием, но не доказывает зависимости тяжести заболевания от конкретного генетического варианта.

5.3.3. Прогностическое значение генотип-фенотипических взаимосвязей

Среди генетических находок при ПМД преобладали варианты DMD – у 38 из 90 пациентов (42,2%), CAPN3 – у 18 (20,0%) и DYSF – у 11 (12,2%). При НМСН чаще выявлялись изменения PMP22 – у 28 из 82 обследованных (34,1%), MPZ – у 15 (18,3%) и MFN2 – у 12 (14,6%). Эти показатели описывают частоту молекулярных находок внутри двух наиболее многочисленных клинических групп.

У всех 11 пациентов со СМА выявлена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. Две копии SMN2 определены у 5 больных (45,5%), три – у 4 (36,4%), четыре и более – у 2 (18,1%). Однако имеющиеся сводные результаты не позволяют оценить связь числа копий SMN2 с возрастом дебюта и выраженностью симптомов без сопоставления индивидуальных клинических данных.

В группе миотонических синдромов обнаружены варианты CLCN1 и SCN4A, при наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи – CHRNE и RAPSN. Количественные данные о зависимости тяжести, возраста манифестации или

темпов прогрессирования от отдельных вариантов в представленном материале отсутствуют, поэтому их прогностическое значение не установлено.

Клинико-биохимическое сопоставление было наиболее подробно представлено для ПМД. Повышение КФК зарегистрировано у 85 из 90 пациентов (94,4%), причём у 60 (66,6%) оно было значительным; уровень ЛДГ повышен у 70 больных (77,8%). При НМСН соответствующие показатели составили 20 из 82 пациентов (24,4%) для КФК и 14 (17,1%) для ЛДГ.

В группе ПМД выраженность функциональных нарушений положительно коррелировала с активностью КФК ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Эта зависимость относится к клиническому и биохимическому показателям. По ней нельзя определить вклад отдельного патогенного варианта в тяжесть или дальнейшее течение заболевания.

При ПМД в представленных результатах описана связь активности КФК с функциональным состоянием пациентов. Оценка прогностической роли отдельных молекулярных вариантов в других нозологических группах требует индивидуальных данных о возрасте дебюта, тяжести симптомов и их динамике. По имеющимся сводным результатам такой прогноз обосновать нельзя.

Корреляция между активностью КФК и функциональными ограничениями при ПМД ($r = 0,67$; $p < 0,01$) характеризует клинико-биохимическую связь в обследованной группе. Прогностическое значение отдельных генетических вариантов по этим данным не определяется и требует самостоятельного сопоставления генотипа с клиническим течением заболевания.

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ННМЗ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН И ИХ НАУЧНОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В исследование вошли 200 пациентов из 75 семей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями (ННМЗ). Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) диагностированы у 90 человек, наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) – у 82, спинальная мышечная атрофия (СМА) – у 11, миотонические синдромы (Мс) – у 7, наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (НМ) – у 10. Результаты неврологического обследования сопоставляли с данными ЭНМГ, лабораторного и молекулярно-генетического анализа.

В группе ПМД чаще определялись варианты генов DMD – у 38 пациентов (42,2%), CAPN3 – у 18 (20,0%) и DYSF – у 11 (12,2%). При НМСН наиболее многочисленными были подгруппы с изменениями PMP22 – 28 пациентов (34,1%), MPZ – 15 (18,3%) и MFN2 – 12 (14,6%). У всех 11 пациентов со СМА установлена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. В группе Мс выявлены варианты CLCN1 и SCN4A, при НМ – CHRNE и RAPSN.

Спектр генетических находок заметно различался между клиническими группами. Однако приведённые соотношения относятся исключительно к обследованным пациентам: по ним нельзя судить о распространённости этих генетических вариантов среди населения Республики Таджикистан (РТ).

Совместное рассмотрение фенотипов и молекулярных результатов позволило описать неоднородность ННМЗ в исследованной группе. Однако диагностическое подтверждение генетической причины не тождественно установлению прогноза. Для оценки связи отдельных вариантов с возрастом дебюта, тяжестью и темпом прогрессирования необходимы дополнительные сопоставимые клинические

наблюдения; имеющийся материал не обеспечивает такие выводы для всех пяти групп.

Наиболее выраженные биохимические изменения наблюдались при ПМД. Повышенная активность креатинфосфокиназы (КФК) отмечена у 85 из 90 пациентов (94,4%), в том числе значительное повышение – у 60 (66,6%). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был повышен у 70 пациентов (77,8%). Между активностью КФК и выраженностью функциональных нарушений установлена положительная корреляция ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Эта связь характеризует соотношение биохимических и клинических показателей, но сама по себе не свидетельствует о зависимости тяжести заболевания от определённого генетического варианта.

Практическое применение результатов связано прежде всего с последовательностью диагностических решений. Неврологическое обследование определяет характер двигательного синдрома, ЭНМГ и лабораторные показатели помогают уточнить уровень поражения, после чего генетические данные оценивают с учётом фенотипа. При подтверждении причины заболевания результаты могут быть использованы также для адресного консультирования семьи.

Представленные наблюдения характеризуют отдельные клинические группы ННМЗ, обследованные в РТ. При планировании дальнейших исследований необходимо учитывать региональный охват, способ направления пациентов и доступность молекулярно-генетических методов. Без этого различия между клиническими выборками могут ошибочно трактоваться как различия между популяциями.

6.1. Научная интерпретация клинико-молекулярно-генетической структуры ННМЗ

При интерпретации результатов главы необходимо исходить из клинического характера выборки. Анализируются распределение нозологических форм, соответствие выявленных генетических изменений фенотипам и возможное

значение этих сведений для диагностики и консультирования пациентов в РТ. Отдельная задача состоит в разграничении результатов обследования и предложений по изменению практической организации помощи.

6.1.1. Структура наследственных нервно-мышечных заболеваний как отражение особенностей специализированной неврологической помощи в Республике Таджикистан

ПМД и НМСН составили 86,0% исследованной когорты. Такое преобладание характеризует структуру обращений и включённых в работу клинических случаев, но не служит оценкой частоты соответствующих заболеваний в популяции РТ. На состав выборки могли влиять маршрутизация пациентов и доступность специализированного обследования; степень влияния этих обстоятельств в работе не определялась.

Внутри клинических групп выявлена выраженная молекулярная неоднородность. У пациентов с ПМД и НМСН изменения затрагивали разные гены. Напротив, у всех 11 обследованных со СМА выявлена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. При Мс генетические находки были связаны с CLCN1 и SCN4A, при НМ – с CHRNE и RAPSN. Представленный материал характеризует обследованные случаи, но не позволяет рассчитывать популяционную частоту этих изменений.

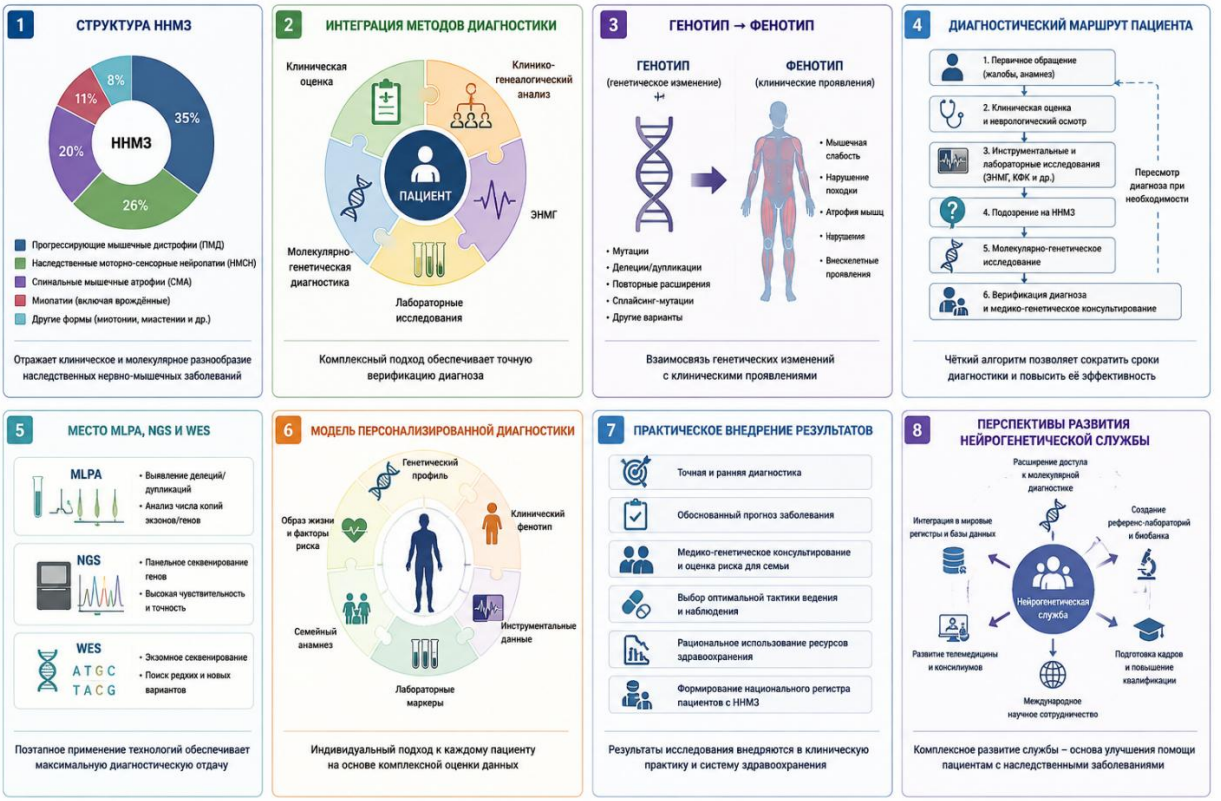

Рисунок 6.1. - Концепция клинико-молекулярно-генетической диагностики ННМЗ

На рисунке 6.1 обобщены основные этапы клинико-молекулярной диагностики ННМЗ. Сначала выполняют неврологическую оценку и анализ родословной. Электрофизиологические и биохимические исследования уточняют характер поражения, а выбранный по показаниям генетический метод позволяет проверить предполагаемую этиологию. Итоговое заключение основывается на сопоставлении всех полученных сведений.

Молекулярно-генетическая диагностика включала MLPA, NGS и WES. Метод выбирали по клиническим показаниям и предполагаемому характеру генетического дефекта. Эти технологии решают различные диагностические задачи, поэтому оценивать их вклад следует применительно к конкретным генам и типам выявленных вариантов.

Результаты могут быть использованы при выборе показаний к молекулярному исследованию и организации консультирования семей. Однако в диссертации не

оценивались изменения диагностической точности, продолжительности обследования или клинических исходов после применения предложенной схемы. Следовательно, предполагаемые преимущества её внедрения требуют самостоятельной проверки.

6.2. Особенности молекулярно-генетического спектра ННМЗ и их клиническое значение

У 200 обследованных пациентов выявлены генетические изменения, связанные с различными клиническими формами ННМЗ. Для установления значения каждой молекулярной находки недостаточно самого факта её обнаружения: результат необходимо оценивать с учётом неврологической симптоматики, родословной и данных дополнительных исследований.

Возможности использования молекулярно-генетических результатов в клинической практике обобщены на рисунке 6.2.

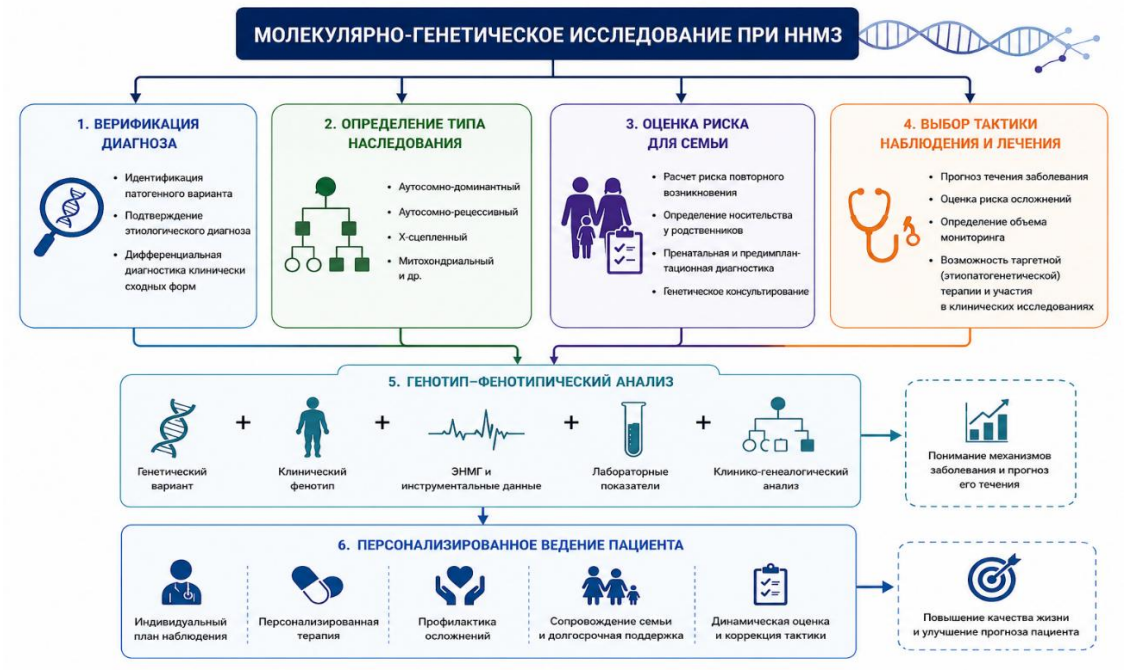

Рисунок 6.2. Клиническое значение молекулярно-генетического исследования при ННМЗ

При НННМЗ сходные проявления мышечной слабости, атрофии и нарушений походки могут сопровождать различные генетические дефекты. В связи с этим фенотипическое заключение не всегда определяет конкретную этиологию. Если патогенный вариант согласуется с клинической картиной, данными родословной и предполагаемым типом наследования, молекулярный результат позволяет уточнить нозологический диагноз.

При ПМД чаще выявлялись варианты DMD, CAPN3 и DYSF, при HMCH – PMP22, MPZ и MFN2. Для всех 11 пациентов со СМА установлена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. У больных с Мс обнаружены варианты CLCN1 и SCN4A, а при НМ – CHRNE и RAPSN. Такое распределение позволяет описать генетическую структуру изученной клинической когорты.

Для консультирования семьи наиболее значимо установление причинного варианта и характера его наследования. Эти сведения в сочетании с родословной позволяют определить необходимость обследования родственников и оценить риск повторного возникновения заболевания. Конкретная оценка зависит от выявленного дефекта и результатов обследования членов семьи.

Молекулярное подтверждение заболевания не означает, что индивидуальный прогноз становится однозначным. При одном генетическом диагнозе могут различаться возраст появления симптомов и степень функциональных ограничений. Поэтому прогностическое заключение следует основывать на совокупности генетических, неврологических и динамических клинических данных.

В группе ПМД выявлена положительная корреляция активности КФК с выраженностью функциональных нарушений ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Полученная зависимость относится к клинико-биохимическим показателям и не доказывает связь тяжести заболевания с конкретным генетическим вариантом.

После уточнения этиологии заболевания определяют задачи дальнейшего наблюдения. Необходимость инструментальных и лабораторных обследований

зависит от нозологической формы, выраженности симптомов и характерного для неё риска осложнений. Генетическая находка помогает направить обследование, но его объём устанавливается по клиническим показаниям.

Молекулярная верификация может повлиять на выбор лечебной тактики, в том числе на оценку показаний к патогенетической терапии. Однако возможности её применения определяются конкретной нозологией, особенностями генетического дефекта, клиническим состоянием и доступностью лечения. Само обнаружение причинного варианта не означает наличия доступной специфической терапии.

Полученные сведения могут применяться для уточнения этиологического диагноза, оценки предполагаемого типа наследования и интерпретации клинических проявлений. Прогностическое значение отдельных вариантов, включая их связь с возрастом дебюта и темпом прогрессирования, в настоящей работе требует самостоятельной оценки на достаточном числе сопоставимых наблюдений.

6.2.1. Молекулярная верификация как основа современной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний

При ННМЗ разные генетические причины нередко проявляются сходным двигательным синдромом. Для установления диагноза клинические признаки необходимо сопоставлять с электрофизиологическими и лабораторными данными. Дополнительную ориентирующую информацию даёт родословная: распределение заболевания среди родственников помогает предположить тип наследования и выбрать дальнейшее направление генетического поиска.

Молекулярно-генетические заключения анализировали вместе с клиническими данными и результатами инструментального обследования. Характер генетических изменений зависел от нозологической формы. В частности, у всех 11 пациентов со СМА установлена гомозиготная делеция экзона 7 гена

SMN1. Эта находка характеризует изученную группу, но не позволяет оценивать частоту соответствующего изменения среди всех больных СМА в РТ.

Генетическое обследование назначали с учётом предварительно установленного клинического диагноза. MLPA использовали при предполагаемых делециях и дупликациях, NGS – для анализа генов, связанных с соответствующим фенотипом, WES – при необходимости более широкого поиска. Применение методов определялось диагностической задачей, а не обязательной последовательностью тестов для каждого больного.

Обнаруженный вариант рассматривали с учётом его классификации, соответствия фенотипу и предполагаемого типа наследования. Даже при наличии патогенной генетической находки требовалось оценить, объясняет ли она наблюдаемые нарушения. При несоответствии результатов клинического и генетического обследования дальнейший диагностический поиск не считали завершённым.

При ПМД дополнительно изучали взаимосвязь биохимических показателей и функционального состояния. Активность КФК положительно коррелировала с выраженностью функциональных нарушений ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Это наблюдение подтверждает наличие клинико-биохимической связи внутри обследованной группы, но не позволяет считать КФК самостоятельным прогностическим маркером или показателем влияния конкретного генотипа.

Генетически установленная причина ННМЗ существенна при определении типа наследования и обсуждении обследования родственников. Однако выбор лечебной тактики и программы наблюдения зависит прежде всего от клинического состояния и известных осложнений конкретной нозологии. Поэтому заключение по ДНК-диагностике рассматривается совместно с результатами неврологического и функционального обследования.

При организации диагностики в РТ обоснованна последовательность от неврологического фенотипирования и родословной к дополнительным

исследованиям по показаниям. В зависимости от предполагаемого дефекта далее выбирают молекулярно-генетический тест. Реализуемость такой схемы зависит от доступности лабораторных методов и маршрутизации пациентов, что требует учёта возможностей конкретного учреждения.

Анализ клинических групп и генетических находок позволил охарактеризовать молекулярный спектр ННМЗ у обследованных пациентов. Вместе с тем имеющихся агрегированных сведений недостаточно для самостоятельного прогноза тяжести по конкретному варианту. Для этого необходимо учитывать возраст начала заболевания, выраженность симптомов и динамику наблюдения у носителей сопоставимых изменений.

6.2.2. Клиническая интерпретация патогенных вариантов как основа принятия диагностических решений

Выявление генетического изменения не всегда завершает нозологическую диагностику. Его клиническую значимость проверяют по возрасту дебюта, распределению слабости, родословной и результатам дополнительных исследований. При расхождении этих сведений следует пересмотреть исходную гипотезу и оценить альтернативные объяснения заболевания.

Молекулярно-генетические заключения сопоставляли с неврологическим статусом, родословной, активностью КФК и данными ЭНМГ. Оценивали мышечную слабость, атрофии, контрактуры и деформации скелета. Благодаря этому генетические результаты интерпретировались применительно к конкретной клинической картине, а не только по названию изменённого гена.

Не всякий обнаруженный вариант является причиной заболевания. При интерпретации учитывают его классификацию, тип наследования и способность объяснить фенотип пациента. Если часть клинических проявлений остаётся необъяснённой либо доказательств патогенности недостаточно, необходим

дополнительный клинико-генетический анализ с сохранением соответствующей диагностической неопределённости.

При анализе родословной учитывают не только наличие заболевания у родственников, но и различия в его проявлениях. В одной семье выраженность двигательных нарушений и возраст дебюта могут не совпадать. Поэтому семейный анамнез помогает интерпретировать находку, однако не заменяет обследование каждого пациента.

Разнообразие вариантов, приведённых в главе 5, требует оценки каждого молекулярного результата в клиническом контексте. При формулировании диагноза учитывают полноту фенотипических данных, качество лабораторного заключения и доказательства причинной роли выявленного изменения.

После уточнения молекулярной этиологии определяют предполагаемый тип наследования и показания к обследованию родственников. Медико-генетическое консультирование проводят с учётом родословной и результатов семейного тестирования. Программу наблюдения и лечебные мероприятия устанавливают отдельно, исходя из нозологии и текущего функционального состояния пациента.

При спорной генетической находке необходимо обратиться к доступным сведениям о варианте и оценить заключение совместно с профильными специалистами. Если данных для подтверждения причинной связи недостаточно, это следует прямо отразить в диагностическом выводе. Категорическое указание на молекулярную этиологию без соответствующих доказательств недопустимо.

Для пациентов с ННМЗ в РТ диагностическое значение имеет согласованность неврологического фенотипа, результатов дополнительных методов и генетической находки. Такое сопоставление позволяет определить, какие исследования необходимы при неоднозначном результате. Влияние предложенной последовательности на сроки установления диагноза и его точность в настоящей работе отдельно не оценивалось.

Клиническая интерпретация генетического варианта включает проверку его соответствия фенотипу, родословной и предполагаемому типу наследования. Лабораторная классификация находки необходима, но не исчерпывает диагностическую оценку. Именно согласованность этих данных определяет обоснованность заключения и дальнейший план обследования.

6.2.3. Молекулярно-генетические результаты как основа персонализированного ведения пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями

Молекулярное заключение уточняет причину ННМЗ и помогает определить механизм наследования, но не заменяет прогноза на основе клинических наблюдений. План диспансерного контроля зависит от двигательных возможностей, функционального состояния пациента и рисков, связанных с конкретной нозологической формой.

Генетический спектр изучен у 200 пациентов из 75 семей. Эти сведения помогают учитывать молекулярную неоднородность ННМЗ при планировании обследования. Однако по одному установленному варианту нельзя точно определить возраст возникновения осложнений, темп прогрессирования или будущую степень функциональных ограничений; для таких прогнозов необходимы индивидуальные клинические наблюдения.

План диспансерного наблюдения составляют применительно к установленной нозологии и состоянию пациента. Учитывают двигательную активность, степень зависимости от посторонней помощи и риск осложнений. Исследование сердечной и дыхательной функций проводят по показаниям. Генетический диагноз помогает выделить направления контроля, но не подменяет клиническое обследование.

Для семьи этиологический диагноз позволяет уточнить механизм наследования, необходимость обследования родственников и возможность

выявления носительства. При консультировании следует разъяснять различие между риском передачи варианта и неопределённостью прогноза его клинического проявления.

При несоответствии течения заболевания ожидаемому фенотипу необходимо вновь сопоставить клинические данные с генетическим заключением. Поводом для повторной интерпретации могут быть новые признаки, результаты обследования родственников либо изменение сведений о патогенности варианта. Такая переоценка проводится по показаниям и не является обязательным ежегодным исследованием для всех пациентов.

Для некоторых генетически подтверждённых ННМЗ существуют специальные варианты патогенетического лечения. Однако их назначение зависит от конкретной формы заболевания, особенностей варианта и клинических показаний. Поэтому молекулярный диагноз следует считать важным условием выбора терапии, но не гарантией её доступности или эффективности у каждого пациента.

Дальнейшее развитие специализированной помощи при ННМЗ в РТ связано с доступностью клинико-генетического обследования, преемственностью наблюдения и консультированием семей. Материал диссертации может быть использован при планировании этих направлений. Однако создание национального регистра и изменение маршрутизации пациентов требуют самостоятельной организационной работы.

Генетический результат характеризует этиологию заболевания, тогда как программа наблюдения зависит от клинического состояния пациента. Согласованность данных о фенотипе, родословной и молекулярной причине позволяет обосновать индивидуальные рекомендации; при противоречиях необходима дополнительная оценка.

При выборе лечебной и наблюдательной тактики необходимо сопоставлять молекулярное заключение с неврологическими и функциональными показателями.

Генетическая верификация уточняет тип наследования и предполагаемую этиологию, а оценка осложнений, двигательного дефицита и динамики заболевания остаётся задачей клинического наблюдения.

6.3. Генотип-фенотипические взаимосвязи как основа современной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний

Клинический фенотип ННМЗ определяется не только тем, какой ген изменён. Возраст дебюта, характер мышечной слабости, степень двигательного дефицита и результаты дополнительных исследований необходимы для оценки соответствия обнаруженного варианта наблюдаемой картине заболевания. Такое сопоставление лежит в основе генотип-фенотипического анализа.

Разнообразие генетических находок в исследованной когорте само по себе не доказывает фенотипическую вариабельность при одинаковых вариантах. Для установления такой связи требуются индивидуальные данные, позволяющие сопоставить генотип каждого пациента с возрастом появления симптомов и функциональным состоянием.



Рисунок 6.3. Концептуальная модель формирования фенотипа при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

Модель на рисунке 6.3 связывает генетический дефект с изменением функции соответствующего белка, поражением мышц, периферических нервов или нервно-мышечного синапса и последующим развитием симптомов. Клинические последствия зависят от механизма конкретного заболевания. Влияние генов-модификаторов и других индивидуальных факторов может объяснять различия фенотипа, однако в данной работе эти механизмы непосредственно не изучались.

Интерпретируя генетическую находку, сопоставляют её с неврологическим статусом, родословной, активностью КФК и данными ЭНМГ. Несоответствие результата первоначальной диагностической гипотезе требует повторного анализа, но не означает автоматически ни ошибочности клинического диагноза, ни отсутствия связи варианта с заболеванием.

У пациентов с ПМД выявлена положительная корреляция активности КФК и выраженности функциональных нарушений ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Эта связь относится к биохимическим и функциональным характеристикам, а не к конкретному

генотипу. Для определения влияния отдельных генетических вариантов на тяжесть заболевания необходим самостоятельный генотип-фенотипический анализ.

Сопоставление клинических, лабораторных, электрофизиологических и молекулярных данных позволяет обосновать нозологический диагноз. Возможности прогнозирования возраста дебюта и дальнейшего течения следует оценивать отдельно для каждой формы ННМЗ, с использованием индивидуальных наблюдений и соответствующего статистического анализа.

Генетическая находка требует оценки её соответствия фенотипу, семейному анамнезу и результатам дополнительных исследований. В группе ПМД связь активности КФК с выраженностью функциональных нарушений составила $r = 0,67$ при $p < 0,01$. Этот результат описывает клинико-биохимическую зависимость, но не подтверждает прямую связь тяжести заболевания с определённым генотипом.

6.3.1. Фенотипическое сходство при различных молекулярно-генетических причинах заболевания

При разных формах ННМЗ возможны сходные двигательные нарушения. Мышечная слабость, атрофии, изменение походки и плохая переносимость нагрузки наблюдаются как при первичном поражении мышц, так и при периферических нейропатиях. Поэтому первоначальный синдромологический диагноз нередко нуждается в уточнении.

Особенно сложны случаи с нетипичной или смешанной симптоматикой, когда ведущий клинический синдром не объясняет всех изменений. В такой ситуации необходимо сопоставить неврологические признаки с электрофизиологическими, лабораторными и генетическими данными, сохраняя возможность пересмотра первоначального заключения.

Прогрессирующая слабость и атрофии не являются исключительными признаками ПМД. Их можно наблюдать при НМСН, СМА, врождённых миопатиях и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи. В дифференциальной

диагностике учитывают преимущественную локализацию слабости, сухожильные рефлексы, чувствительные нарушения, деформации кистей и стоп и характер изменений на ЭНМГ.

Электрофизиологические данные способны изменить первоначальную диагностическую гипотезу. Так, при внешнем сходстве с ПМД обнаружение признаков поражения периферических нервов требует рассмотреть наследственную нейропатию. Дальнейший молекулярный поиск направляют по установленному фенотипу, а обнаруженный вариант оценивают по патогенности и клиническому соответствию.

Повышение КФК свидетельствует о повреждении мышечных волокон, однако не раскрывает его этиологию и не всегда отражает степень функционального дефицита. ЭНМГ, в свою очередь, помогает определить уровень поражения, но не идентифицирует генетическую причину. Оба метода приобретают диагностическую ценность при совместной интерпретации с данными осмотра и молекулярного анализа.

У пациентов с нетипичным фенотипом расхождение между предполагаемым диагнозом и результатами дополнительных исследований должно становиться основанием для повторной клинической оценки. Объём генетического поиска расширяют лишь с учётом этих расхождений и наиболее вероятного круга наследственных заболеваний.

Клиническое сходство не исключает различных генетических причин ННМЗ. Фенотип позволяет сформировать обоснованную диагностическую гипотезу; нозологическое заключение требует согласованных результатов неврологического, электрофизиологического, лабораторного и молекулярно-генетического обследования.

Клиническое наблюдение 6.3.1. Фенотип мышечной дистрофии у пациента с молекулярно подтверждённой наследственной моторно-сенсорной нейропатией

Пациента направили на специализированное обследование с предварительным диагнозом ПМД. Основанием служили постепенно нараставшая слабость мышц, атрофии и нарушение походки. Для уточнения уровня поражения проведены электрофизиологическое исследование и расширенный молекулярно-генетический анализ.

Пациент К., 18 лет, жаловался на постепенно усиливающуюся слабость ног, быструю утомляемость и затруднение длительной ходьбы. Отмечал уменьшение объёма мышц кистей и стоп, боли в ногах после нагрузки, изменение тембра голоса и периодическую одышку при физическом усилии.

Заболевание началось в возрасте 8–9 лет с неуклюжести при ходьбе и повышенной утомляемости. Позднее появились атрофии дистальных мышц конечностей, деформации стоп, стали нарастать нарушения походки. В течение нескольких лет пациента наблюдали с диагнозом ПМД, поскольку основными проявлениями считали прогрессирующую слабость и атрофии. Однако дистальный характер нарушений требовал уточнения диагноза.

При неврологическом обследовании определялись выраженные атрофии мышц кистей и голеней, дистальная слабость до 3-4 баллов по шкале MRC, двустороннее снижение силы лицевой мускулатуры, когтеобразная деформация пальцев стоп (clawed toes), гипорефлексия и нарушение походки. Выявлены также болезненность мышц голеней при пальпации и умеренная слабость дыхательной мускулатуры.

Активность КФК достигала 1 120 Ед/л при верхней границе нормы 190 Ед/л, указанной в материалах обследования. Выраженная гиперферментемия могла поддерживать первоначальное предположение о миопатии, однако сама по себе не позволяла определить этиологию. Поэтому решающее значение для следующего этапа диагностики имела ЭНМГ.

По данным ЭНМГ обнаружена выраженная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия с резким замедлением проведения по

двигательным нервам и признаками вторичной аксональной дегенерации. Эти изменения указывали на периферический нейрогенный характер поражения и не соответствовали первоначальной диагностической гипотезе о ПМД.

При расширенном генетическом обследовании методом NGS выявлен патогенный вариант гена MTMR2, связанный с наследственной моторно-сенсорной нейропатией IVB типа (CMT4B1). Молекулярная находка согласовывалась с особенностями клинического фенотипа и электрофизиологической картиной.

Окончательный диагноз: наследственная моторно-сенсорная нейропатия IVB типа (CMT4B1), ассоциированная с патогенным вариантом гена MTMR2.

Первоначальная трактовка симптомов как ПМД была связана с прогрессирующей слабостью, мышечными атрофиями и нарушением походки. Однако преимущественно дистальный дефицит, снижение сухожильных рефлексов и демиелинизирующий характер изменений на ЭНМГ свидетельствовали в пользу нейропатии. Генетическое исследование подтвердило соответствующую этиологию.

В данном наблюдении наиболее важным оказалось уточнение уровня поражения. Выраженные атрофии и гиперферментемия не позволяли провести надёжную дифференциацию. После выявления полинейропатии при ЭНМГ генетический поиск был направлен на наследственные нейропатии, что обеспечило нозологическую верификацию.

При предварительном диагнозе ПМД сочетание дистальных атрофий, гипорефлексии и электрофизиологических признаков полинейропатии требует включения НМСН в дифференциально-диагностический поиск. При соответствующем фенотипе показано исследование генов наследственных сенсомоторных нейропатий, в том числе MTMR2.

Наблюдение подчёркивает значение согласования клинического и электрофизиологического диагноза. Результаты ЭНМГ изменили направление обследования, после чего секвенирование методом NGS позволило установить

генетическую причину заболевания. Таким образом, диагностическое заключение основывалось на уровне поражения и молекулярной верификации, а не только на внешнем сходстве двигательных симптомов.

6.3.2. Фенотипическая вариабельность при одинаковом патогенном варианте

В одной семье при одинаковой дупликации гена PMP22 заболевание протекало неодинаково. У матери симптомы впервые появились во взрослом возрасте и длительно не ограничивали повседневную активность. У сына дебют отмечен в детстве и сопровождался более выраженными атрофиями мышц голеней, деформациями стоп и изменением походки. Это семейное наблюдение позволяет рассмотреть внутрисемейную вариабельность клинического фенотипа наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа (CMT1A).

Подтверждённый генетический дефект уточняет этиологию заболевания, но не всегда определяет возраст дебюта и степень двигательных ограничений. Поэтому даже при одинаковом семейном варианте необходимо отдельно оценивать мышечную силу, походку, деформации конечностей, функциональные возможности и результаты ЭНМГ каждого родственника.

Причины внутрисемейных различий могут быть многофакторными. Возможную роль играют генетический фон, гены-модификаторы, возраст и внешние воздействия, но их индивидуальный вклад в представленном исследовании не определялся. В связи с этим документированные клинические различия следует отделять от гипотез об их механизмах.

Возраст начала симптомов важен для характеристики фенотипа, однако не равнозначен скорости прогрессирования. Сравнение тяжести заболевания требует учёта его длительности, изменения мышечной силы, появления новых ограничений и сохранности самостоятельного передвижения. При отсутствии динамических данных различия состояния на момент осмотра нельзя трактовать как доказательство более быстрого прогрессирования.

На функциональный статус могут влиять своевременное выявление ортопедических осложнений, наблюдение за дыхательной и сердечной функциями по показаниям и профилактика вторичных ограничений. Однако доказательств влияния этих мероприятий на скорость прогрессирования в представленных наблюдениях не получено: подобный вывод потребовал бы отдельного сравнительного исследования.

У матери и сына с дупликацией PMP22 различались возраст появления симптомов и степень двигательного дефицита. При оценке состояния пациентов с CMT1A генетический диагноз необходимо дополнять характеристикой походки, выраженности атрофий, мышечной силы, ортопедических изменений и способности к самостоятельному передвижению.

Даже идентичный патогенный вариант не позволяет полностью прогнозировать выраженность ННМЗ. Оценка фенотипа требует учёта возраста дебюта, клинического состояния и функциональных показателей. Возможное участие генов-модификаторов и других факторов в развитии различий нуждается в самостоятельном изучении.

Клиническое наблюдение 6.3.2. Внутрисемейная вариабельность фенотипа при дупликации гена PMP22

Сравнение матери и сына показало выраженные различия клинического течения на фоне одинакового генетического дефекта: у матери симптомы возникли в зрелом возрасте и долго не нарушали повседневную активность, тогда как у сына заболевание проявилось в детстве и сопровождалось более заметным двигательным дефицитом.

Под наблюдением находились мать и сын с прогрессирующей слабостью мышц нижних конечностей.

Пациентка А., 42 года, жаловалась на быструю утомляемость при ходьбе, периодические боли в стопах, онемение пальцев ног и неустойчивость после длительной нагрузки.

Пациент Б., 16 лет, отмечал выраженную слабость в стопах, частое подворачивание голеностопных суставов, изменение походки, невозможность заниматься спортом и постепенное уменьшение объёма мышц голеней.

У матери первые симптомы появились в 34 года; первоначально их связывали с хроническим вертеброгенным заболеванием. Прогрессирование было медленным, самостоятельная ходьба и привычная бытовая активность сохранялись.

У сына заболевание проявилось в 7 лет неуклюжестью при ходьбе и частыми падениями. Позднее развились деформации стоп, нарастали двигательные ограничения. К моменту обследования функциональный дефицит был значительно выраженнее, чем у матери.

При осмотре обоих пациентов выявлены дистальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов и другие признаки периферической нейропатии. Степень нарушений у матери и сына существенно различалась.

Мать самостоятельно передвигалась без выраженных затруднений; неврологические изменения были умеренными. У сына выявлены значительная атрофия мышц голеней, двусторонняя полая стопа (pes cavus), снижение силы до 3-4 баллов по MRC, степпаж и выраженное нарушение походки.

Активность КФК, согласно представленным результатам, находилась в пределах нормы либо была незначительно повышена – 210–280 Ед/л. Показатель оценивали совместно с неврологическими и электрофизиологическими данными; самостоятельного этиологического значения он не имел.

ЭНМГ у обоих пациентов показала существенное замедление проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам, соответствующее демиелинизирующей форме наследственной моторно-сенсорной нейропатии.

С помощью MLPA у матери и сына обнаружена дупликация гена PMP22, характерная для наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа (CMT1A).

Окончательный диагноз: наследственная моторно-сенсорная нейропатия IA типа (CMT1A), ассоциированная с дупликацией гена PMP22.

Возраст манифестации у матери составил 34 года, у сына – 7 лет. К моменту осмотра у матери оставалась сохранной самостоятельная ходьба, а повседневная активность существенно не страдала. У сына отмечались атрофии голеней, деформации стоп, степпаж и снижение мышечной силы до 3–4 баллов по шкале MRC. Эти данные отражают заметные внутрисемейные различия фенотипа.

Различия клинического состояния при одной дупликации PMP22 очевидны, но их происхождение остаётся неустановленным. Вклад генов-модификаторов, эпигенетических изменений или факторов внешней среды в данном семейном наблюдении отдельно не оценивался, поэтому объяснять ими наблюдаемые особенности было бы преждевременно.

При консультировании и наблюдении пациентов с CMT1A обнаружение дупликации PMP22 позволяет подтвердить этиологию, но не заменяет оценки конкретного клинического состояния. Для определения объёма помощи учитывают мышечную силу, характер походки, деформации стоп и уровень самостоятельности.

Семейное наблюдение показывает необходимость индивидуального обследования родственников даже при идентичной генетической причине. Состояние одного члена семьи не может служить надёжным прогнозом выраженности симптомов у другого.

У матери и сына с дупликацией PMP22 зарегистрированы различия в возрасте дебюта и степени двигательных нарушений. Это наблюдение иллюстрирует внутрисемейную вариабельность CMT1A и необходимость клинической оценки каждого носителя выявленного семейного варианта.

6.3.3. Клиническое значение генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

При ННМЗ одинаковая молекулярная причина может сопровождаться неодинаковой выраженностью мышечной слабости, разным возрастом манифестации и степенью функциональных ограничений. В то же время сходный

фенотип встречается при заболеваниях, вызванных изменениями различных генов. Поэтому генетический результат необходимо интерпретировать в контексте неврологического статуса и семейного анамнеза.

В исследованной когорте установлены различные клинические и молекулярные формы ННМЗ. Однако широкий перечень выявленных генов не позволяет автоматически сделать вывод о связи конкретного варианта с тяжестью заболевания. Для этого требуется анализ индивидуальных фенотипических и генетических данных. Особую ценность представляют семьи, где одинаковый дефект выявлен у нескольких родственников.

Фенотипическая вариабельность может быть связана с генетическим фоном, эпигенетическими особенностями, возрастом и внешними воздействиями. Эти механизмы в настоящей работе специально не изучались. Поэтому при обсуждении следует ограничиваться документированными клиническими различиями и не представлять возможные объяснения как доказанные причины.

Первоначальное обследование определяет характер мышечной слабости, распределение атрофий, наличие миотонии и ортопедических деформаций. Родословная помогает предположить тип наследования, ЭНМГ и лабораторные показатели уточняют уровень поражения. Эти данные необходимы для клинической оценки обнаруженного генетического варианта и окончательного нозологического заключения.

Даже типичная симптоматика может быть обусловлена разными наследственными заболеваниями. После получения генетического заключения его сопоставляют с результатами первичного осмотра и инструментальных исследований. Если отдельные проявления не объясняются обнаруженной находкой, рассматривают необходимость дополнительного обследования и другие возможные причины симптомов.

При медико-генетическом консультировании различают подтверждённую генетическую причину заболевания и возможности клинического прогноза.

Патогенный вариант позволяет уточнить тип наследования, но не всегда определяет срок появления симптомов и будущую степень функциональных нарушений. Поэтому оценка риска дополняется клиническими сведениями о пациенте и его родственниках, а также данными наблюдения в динамике, если они имеются.

Полученные результаты дополняют сведения о клинико-генетическом спектре ННМЗ среди обследованных пациентов из Таджикистана. Однако клиническая выборка не является популяционной и не позволяет оценить частоту отдельных вариантов среди населения страны. Семейные наблюдения характеризуют конкретные случаи генотип-фенотипических различий; их нельзя без дополнительных исследований распространять на всех пациентов с соответствующей нозологией.

При постановке диагноза неврологическое обследование, ЭНМГ, определение лабораторных показателей и генетическое тестирование решают разные задачи. Осмотр характеризует клинический синдром, ЭНМГ уточняет уровень и механизм поражения, биохимические исследования дополняют оценку мышечной ткани, а молекулярные методы позволяют установить генетическую причину. Диагностическое заключение основывается на согласованности этих данных.

Молекулярный диагноз ННМЗ следует рассматривать вместе с клинической картиной, родословной и дополнительными исследованиями. Даже при установленном патогенном варианте возможны различия возраста дебюта и степени двигательных ограничений. Семейные наблюдения позволяют выявлять такую вариабельность, но её механизмы требуют отдельного изучения.

Клиническое наблюдение 6.3.3. Внутрисемейная вариабельность миотонического синдрома при патогенном варианте гена SCN4A

В семье с выявленным патогенным вариантом SCN4A миотонические симптомы имели разную степень выраженности. У пробанда они существенно ограничивали отдельные виды физической активности, а у других родственников

были менее заметными. Это послужило основанием для комплексного клинико-генетического обследования семьи.

Пробанд К., 17 лет, предъявлял жалобы на мышечную скованность при начале движения, замедленное расслабление кистей после рукопожатия и эпизоды мышечных спазмов. Симптомы усиливались при физической нагрузке и охлаждении. Периодически возникали затруднения при быстром подъёме по лестнице.

Первые проявления появились в возрасте 8–9 лет и по мере взросления усиливались. В течение нескольких лет пациент наблюдался с различными предварительными диагнозами, включая последствия ранее перенесённого неврологического заболевания и функциональные двигательные нарушения. Обнаружение сходных, хотя менее выраженных, симптомов у родственников позволило предположить наследственный характер миотонии и провести целенаправленное обследование.

При осмотре выявлялись выраженные хватательная и перкуторная миотония, замедленное расслабление мышц кистей, умеренная проксимальная слабость. Мышечная сила составляла 4 балла по шкале MRC. Миотонические феномены сохранялись и при повторных движениях.

Один из братьев отмечал периодическую скованность мышц после отдыха. Родители считали себя практически здоровыми, объясняя эпизоды дискомфорта переутомлением. При неврологическом обследовании родственников были выявлены менее выраженные миотонические феномены, не сопровождавшиеся существенным снижением двигательной активности.

Активность КФК у пробанда составляла 420 Ед/л. Хотя показатель был повышен, его величина не позволяла отдельно оценивать тяжесть миотонии; результат сопоставляли с данными осмотра и электрофизиологического исследования.

При игольчатой ЭНМГ зарегистрированы высокочастотные миотонические разряды, соответствовавшие нарушению возбудимости мышечной мембраны и клинической картине миотонического синдрома.

Молекулярно-генетический анализ выявил патогенный вариант SCN4A у пробанда и нескольких родственников. Результаты подтвердили генетическую этиологию миотонического синдрома и аутосомно-доминантный тип наследования.

При одном генетическом варианте клиническое состояние родственников различалось. У пробанда наблюдались стойкая скованность кистей, мышечные спазмы и умеренная проксимальная слабость; брат отмечал только эпизодические симптомы, родители долго не расценивали свои ощущения как проявления заболевания.

Представленная семья демонстрирует внутрисемейную вариабельность клинических проявлений при одинаковой генетической причине. Поскольку гены-модификаторы и эпигенетические факторы отдельно не исследовались, объяснить ими различия симптоматики на основании этих данных нельзя.

Обследование родственников имело существенное диагностическое значение. Слабовыраженная мышечная скованность не всегда воспринимается как признак наследственного заболевания. В этой семье выявление сходных симптомов у нескольких человек направило диагностический поиск, а молекулярное исследование позволило установить причину миотонии и характер наследования.

При консультировании такой семьи необходимо отдельно разъяснять риск наследования генетического варианта и возможное клиническое течение заболевания. Аутосомно-доминантный механизм определяет закономерности передачи варианта, но не позволяет по выраженности симптомов у пробанда точно предсказать состояние каждого родственника.

У пробанда и родственников с патогенным вариантом SCN4A отмечались различия выраженности миотонии. Сопоставление клинических данных, результатов игольчатой ЭНМГ и молекулярного исследования подтвердило диагноз

и тип наследования, но не раскрыло механизм внутрисемейной фенотипической вариабельности.

6.4. Практическое значение результатов исследования и перспективы развития молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Таджикистан

Практические аспекты исследования рассмотрены на материале 200 пациентов из 75 семей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Сочетание клинического обследования с лабораторными, электрофизиологическими и молекулярно-генетическими методами позволило уточнить этиологию выявленных форм и определить направления использования полученных данных в диагностике.

Наблюдения пациентов из разных регионов РТ дополняют сведения о клиническом и генетическом разнообразии ННМЗ. Их можно использовать для планирования дальнейших исследований и организации учёта больных. Однако представленный клинический материал не позволяет рассчитывать распространённость наследственных заболеваний или отдельных вариантов среди населения всей республики.

Для пациентов с предполагаемым ННМЗ целесообразна последовательная диагностическая оценка. Неврологический осмотр определяет характер двигательного дефицита, распределение слабости, атрофии и деформации. Родословная помогает выявить семейные случаи и предположить тип наследования. Данные ЭНМГ и лабораторного обследования уточняют фенотип, после чего по показаниям проводят молекулярную верификацию.

6.4.1. Значение результатов исследования для клинической практики

Клиническое сходство наследственных мышечных и нейропатических заболеваний ограничивает возможности диагностики только по результатам

осмотра. Если неврологический фенотип не позволяет уверенно предположить нозологию, необходимы дополнительные лабораторные и электрофизиологические сведения, которые затем сопоставляют с результатом генетического исследования.

Это особенно важно при разграничении ПМД и НМСН: обе группы могут проявляться слабостью, мышечными атрофиями и нарушением ходьбы, хотя уровень поражения различается. Распределение двигательного дефицита, сухожильные рефлексы, чувствительность и показатели ЭНМГ помогают определить дальнейшее направление диагностического поиска.

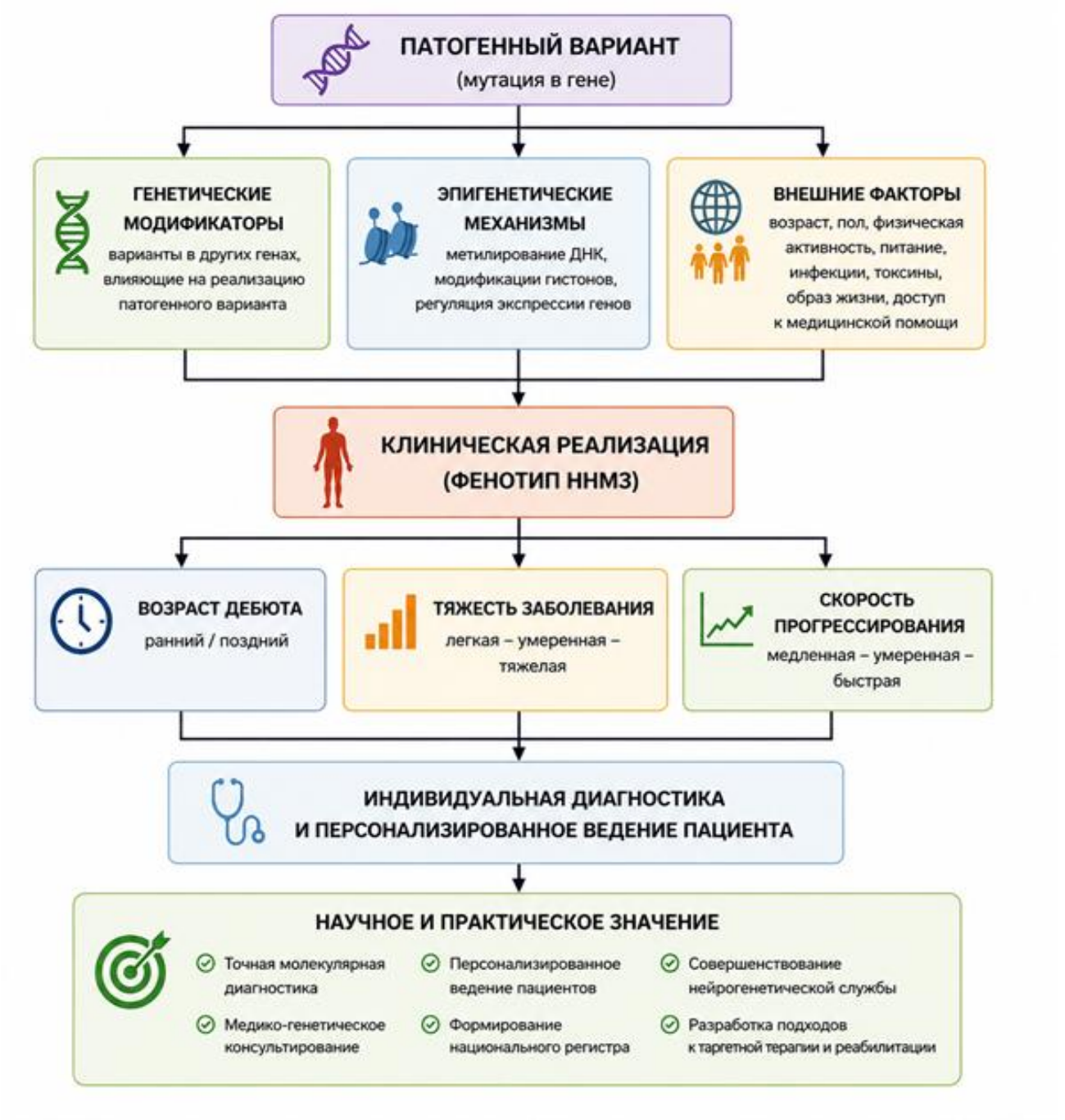

Рисунок 6.4. Алгоритм практического применения результатов исследования при диагностике и ведении пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями

Предлагаемый алгоритм предусматривает последовательную оценку пациента от первичного неврологического осмотра до уточнения молекулярного диагноза и планирования наблюдения.

Первый этап включает клиническое и клинико-генеалогическое обследование. Уточняют возраст дебюта, последовательность появления симптомов и сведения о сходных заболеваниях в семье. При осмотре определяют силу мышц, расположение атрофий, сухожильные рефлексы, характер походки и наличие деформаций стоп. На основании этих сведений формируют предварительную диагностическую гипотезу.

На втором этапе выполняют необходимые лабораторные и электрофизиологические исследования. Активность КФК и другие биохимические показатели позволяют оценить признаки повреждения мышечной ткани, а ЭНМГ помогает уточнить уровень и характер поражения. Ни один из этих результатов не следует интерпретировать отдельно от клинической картины.

Третий этап посвящён молекулярно-генетической диагностике. При предполагаемых делециях и дупликациях применяют MLPA; для анализа вариантов последовательности отдельных генов и их панелей используют NGS. При необходимости расширенного поиска генетической причины проводят WES с исследованием кодирующих участков генома. Метод выбирают по показаниям, а не назначают все перечисленные исследования каждому пациенту.

Четвёртый этап – оценка выявленного варианта в клиническом контексте. Учитывают его классификацию, предполагаемый тип наследования и соответствие фенотипу, родословной и результатам инструментальных исследований. Одного факта обнаружения генетического изменения недостаточно для признания его причиной заболевания.

Пятый этап предполагает медико-генетическое консультирование и определение программы наблюдения. После уточнения диагноза семье разъясняют характер наследования и возможные риски, решают вопрос о тестировании родственников. Объём диспансерного контроля зависит от нозологии, тяжести симптомов и вероятности осложнений.

Этот алгоритм отражает порядок обследования, применявшийся в исследовании. Он может быть использован при организации помощи в неврологических и медико-генетических подразделениях, однако практическое внедрение должно учитывать доступность методов, подготовку специалистов и возможность направления больных в профильные центры.

Назначать MLPA, NGS и WES в одинаковой последовательности всем пациентам нецелесообразно. При подозрении на изменение числа копий известного гена обоснованным может быть целевой анализ методом MLPA. При выраженной генетической неоднородности фенотипа рассматривают NGS, а при отсутствии молекулярного подтверждения – расширение поиска. Окончательный выбор зависит от уже имеющихся клинических и лабораторных данных.

Сопоставление диагностической задачи с возможностями метода позволяет избежать необоснованного расширения обследования. Однако в данной работе не оценивали, сокращает ли предложенная последовательность сроки постановки диагноза, число ошибок или затраты. Подобные эффекты должны быть предметом отдельной оценки после внедрения алгоритма.

Молекулярный диагноз помогает определить дальнейшую тактику: в зависимости от формы заболевания может потребоваться кардиологическое, респираторное или ортопедическое обследование и динамический контроль функционального состояния. Возможность патогенетического лечения оценивают по конкретной нозологии, генетическому дефекту и действующим клиническим показаниям. Специфическая терапия существует не для всех ННМЗ.

Подтверждённая генетическая причина особенно важна для консультирования родственников. Она позволяет уточнить тип наследования и показания к обследованию членов семьи. При этом различия фенотипа возможны даже при одинаковом варианте, поэтому прогноз для каждого родственника требует самостоятельной клинической оценки.

Ведение больных с ННМЗ предполагает сотрудничество невролога, специалиста по ЭНМГ и медицинского генетика. Невролог оценивает клиническое течение, электрофизиолог уточняет уровень поражения, генетик интерпретирует молекулярные данные и консультирует родственников. Кардиолога, пульмонолога и ортопеда привлекают по клиническим показаниям; состав специалистов определяется формой и тяжестью заболевания.

Перспективным направлением для РТ остаётся национальный регистр ННМЗ. В него могут входить сведения о диагнозе, возрасте дебюта, семейном анамнезе, клинических и электрофизиологических проявлениях, генетических находках и динамике состояния. Систематизированные данные позволили бы уточнять структуру зарегистрированных случаев и формировать группы для последующих исследований.

Созданию регистра должны предшествовать определение критериев включения и верификации диагноза, организация хранения генетических сведений и защиты персональной информации. Необходим также механизм регулярного обновления клинических данных. Пока эти вопросы не решены, национальный регистр следует рассматривать как перспективный проект, а не как результат выполненной работы.

Расширение доступности молекулярного тестирования требует согласованной маршрутизации пациентов и взаимодействия неврологических подразделений с профильными лабораториями. Не менее важна подготовка специалистов, способных правильно интерпретировать генетические результаты. Реализация этих мер зависит от ресурсов системы здравоохранения и нуждается в отдельном планировании.

Для клинической практики полученные результаты определяют последовательность обоснованного диагностического поиска: фенотипирование, лабораторная и электрофизиологическая оценка, выбор молекулярного метода и клиническая интерпретация находки. Дальнейшее развитие регистра пациентов и

доступности генетической диагностики требует самостоятельной организационной работы.

6.4.2. Значение результатов исследования для медико-генетического консультирования и семейного наблюдения

Подтверждение молекулярной причины НННМЗ позволяет перейти от предположения о наследственном характере заболевания к конкретному медико-генетическому заключению. Для семьи важны тип наследования, риск передачи варианта потомству и показания к обследованию родственников.

Генеалогический анализ помогал выявлять повторные случаи заболевания, уточнять возраст появления симптомов у родственников и предполагать характер наследования. Однако сама родословная не доказывает этиологию НННМЗ; её необходимо оценивать совместно с неврологическими и молекулярными данными.

После выявления причинного варианта становится возможной более определённая оценка наследственного риска. Характер тестирования родственников зависит от типа наследования, установленной генетической причины и наличия клинических признаков. Особое внимание следует уделять членам семьи с минимальными или ещё не проявившимися симптомами.

Отсутствие выраженного двигательного дефицита у родственника не исключает наследственного заболевания. Это видно из наблюдения матери и сына с дупликацией PMP22, у которых различались возраст дебюта и степень нарушений, а также из семьи с вариантом SCN4A, где миотония у части родственников была значительно слабее. Эти наблюдения подчёркивают необходимость индивидуального обследования, но не позволяют объяснить механизмы внутрисемейной вариабельности.

При семейном обследовании сначала определяют, каким родственникам показаны клиническая оценка и направленное генетическое тестирование. Объём исследования зависит от заболевания, предполагаемого типа наследования и

результатов обследования пробанда. Данные каждого родственника сопоставляют с родословной и выявленным семейным вариантом.



Рисунок 6.5. - Семейно-ориентированная модель медико-генетического консультирования при наследственных нервно-мышечных заболеваниях

В приведённой схеме представлены этапы семейно-ориентированного медико-генетического консультирования.

Сначала уточняют диагноз пробанда и анализируют родословную. Выделяют родственников с предполагаемыми проявлениями заболевания и определяют круг лиц, нуждающихся в дальнейшем обследовании.

Затем проводят клиническую оценку родственников, а при показаниях – молекулярно-генетическое исследование. Его объём зависит от установленного у пробанда варианта. При интерпретации учитывают тип наследования и соответствие результата клиническим данным.

Следующий этап – индивидуальная оценка наследственного риска и обсуждение рекомендаций с семьёй. При подтверждении заболевания или носительства генетического варианта разъясняют значение результата и планируют дальнейшее наблюдение. Неопределённые находки требуют дополнительной интерпретации.

Завершается консультирование определением показаний к динамическому наблюдению. Программа зависит от нозологической формы, функционального состояния и риска осложнений. У бессимптомных родственников необходимость контроля устанавливают с учётом генетических данных и особенностей заболевания.

Развитие такого подхода в РТ предполагает взаимодействие неврологов и медицинских генетиков, доступность целевого тестирования и единые правила сбора семейного анамнеза. В практической работе целесообразно стандартизировать оформление родословных, направление родственников на обследование и интерпретацию молекулярных заключений.

Представленный материал не позволяет количественно оценить результативность семейного консультирования, число дополнительно выявленных больных родственников или его влияние на частоту повторных случаев

заболевания. Для этого требуются отдельные исследования с заранее определёнными критериями оценки.

Совместный анализ родословной и молекулярного результата помогает уточнить риск для семьи и выбрать круг родственников, которым необходимо обследование. Клинические рекомендации следует формулировать индивидуально, с учётом установленного диагноза и состояния каждого члена семьи.

6.4.3. Практическое внедрение результатов исследования в систему здравоохранения Республики Таджикистан

Материал обследования 200 пациентов из 75 семей позволяет определить основные направления совершенствования специализированной помощи при ННМЗ в РТ. Практическую основу составляют комплексное фенотипирование, клинико-генеалогический анализ и этиологическая верификация генетическими методами.

Первое направление связано с организацией последовательного диагностического маршрута. После неврологического осмотра и сбора семейного анамнеза проводят необходимые лабораторные исследования и ЭНМГ. По совокупности полученных сведений определяют показания к генетическому тестированию и выбирают подходящий метод.

При изменениях числа копий генов используют MLPA, для поиска вариантов последовательности – NGS, для расширенного анализа кодирующих участков генома – WES. В исследовании эти технологии назначали по диагностическим показаниям. Их внедрение в практику также предполагает выбор метода в зависимости от фенотипа, а не обязательное проведение полного набора исследований каждому пациенту.

После получения генетического заключения оценивают соответствие варианта клинической картине, семейному анамнезу и результатам предшествующего обследования. Причинная роль генетического изменения

должна быть обоснована; при недостаточном соответствии необходима дополнительная интерпретация.

Для внедрения маршрута требуется разграничить задачи первичного неврологического обследования и специализированной генетической диагностики. В профильные лаборатории направляют пациентов с обоснованными показаниями к молекулярному тестированию. Результативность системы целесообразно оценивать по срокам установления диагноза, доле молекулярно подтверждённых случаев и частоте повторных исследований.

Второе направление – развитие медико-генетического консультирования. Установление причинного варианта позволяет определить тип наследования, разъяснить риск передачи потомству и предложить обследование родственникам. Содержание рекомендаций зависит от конкретного дефекта и клинических данных семьи.

Семейные наблюдения главы 6 показали, что даже при одинаковом генетическом дефекте тяжесть симптомов может различаться. При дупликации PMP22 у матери и сына не совпадали возраст манифестации и выраженность двигательного дефицита; при варианте SCN4A – интенсивность миотонии. Эти случаи требуют индивидуального подхода к каждому родственнику, но не устанавливают биологические причины различий.

Третье направление предусматривает длительное наблюдение пациентов с учётом нозологии и риска осложнений. Невролог и медицинский генетик при необходимости взаимодействуют с кардиологом, пульмонологом, ортопедом и другими специалистами. Перечень обследований определяется клиническими показаниями.

Самостоятельной организационной задачей остаётся создание национального регистра ННМЗ. Помимо подтверждённого диагноза, в нём целесообразно учитывать клинический фенотип, возраст дебюта, родословную,

результаты ЭНМГ, молекулярные находки и, по возможности, данные динамического наблюдения.

Единая система учёта позволит получать сопоставимые клинические и генетические сведения и оценивать потребности специализированной помощи. Для расчёта популяционной распространённости потребуется отдельная система регистрации с установленными правилами охвата населения. Наличие клинической когорты из 200 пациентов такой оценки не обеспечивает.

Перед созданием регистра необходимо определить единые требования к подтверждению диагноза, порядку внесения и обновления сведений и защите персональных и генетических данных. Следует также закрепить ответственность медицинских учреждений за достоверность информации. До решения этих вопросов регистр остаётся перспективной организационной инициативой.

Подготовка врачей составляет ещё одно направление работы. Невролог должен своевременно распознавать наследственный характер двигательных нарушений, анализировать родословную и обоснованно назначать генетические исследования. Обсуждение сложных случаев совместно с медицинским генетиком позволяет согласовать клиническую и молекулярную интерпретацию.

Реализация предложенных направлений в РТ связана с возможностями лабораторной сети, подготовкой кадров и взаимодействием профильных учреждений. Организационные изменения потребуют отдельной ресурсной оценки. В настоящем исследовании их экономическая эффективность и влияние на качество медицинской помощи количественно не изучались.

Организационная модель объединяет шесть взаимосвязанных компонентов: совершенствование диагностики, расширение доступа к генетическому обследованию, медико-генетическое консультирование, национальный регистр, обучение специалистов и динамическое наблюдение. Накопление проверенных клинико-молекулярных данных может поддержать каждое из этих направлений.

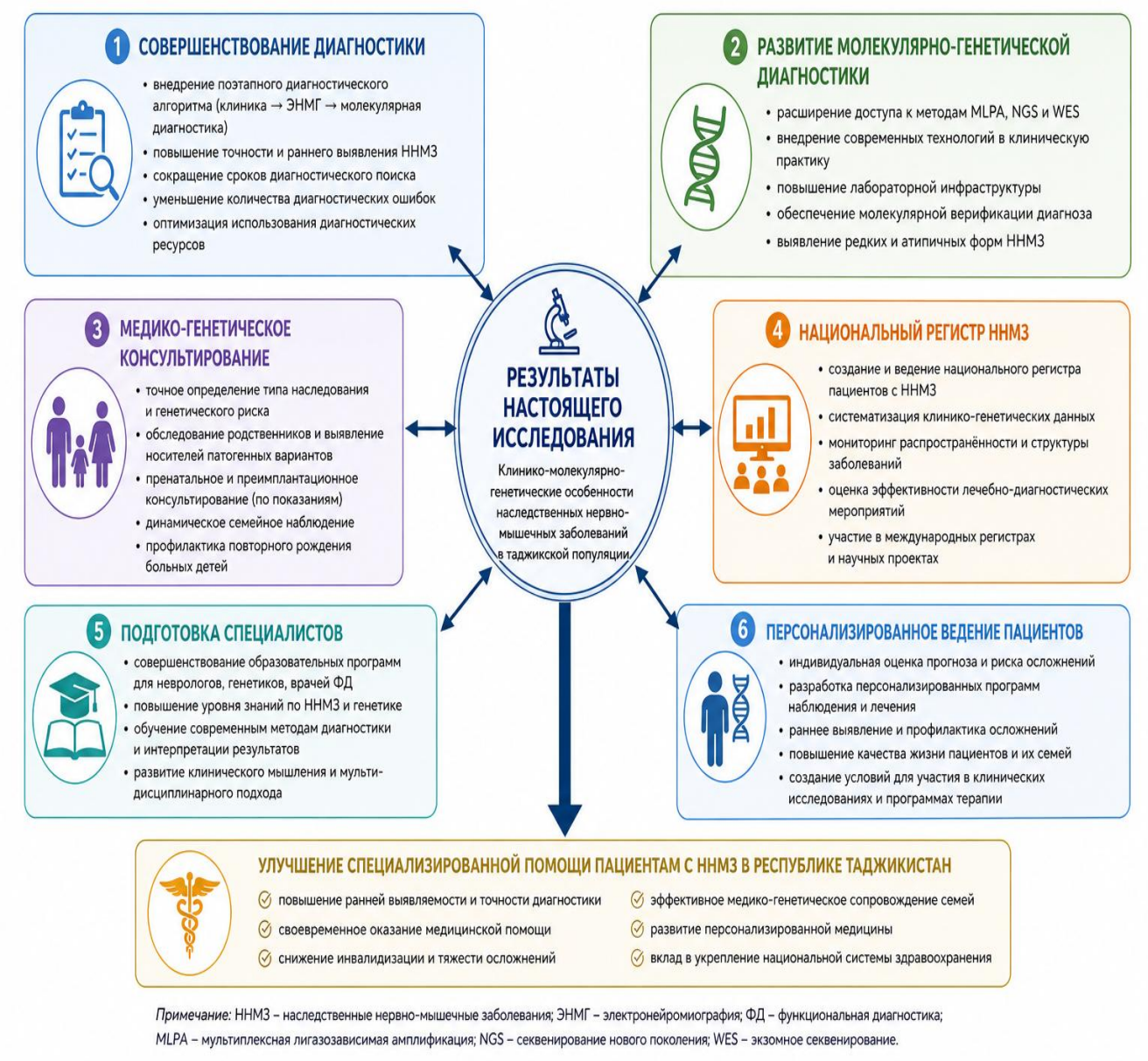

Рисунок 6.6. Авторская модель внедрения результатов исследования в систему специализированной помощи пациентам с ННМЗ в РТ

Представленная модель описывает предлагаемую, а не уже внедрённую систему специализированной помощи при ННМЗ в РТ. Для её реализации необходимо определить учреждения-участники, порядок направления больных, требования к заключениям и обмену информацией. Результативность можно оценивать по срокам диагностики, доле генетически подтверждённых случаев,

числу обследованных пациентов, охвату семей консультированием и полноте динамического наблюдения.

В главе 6 рассмотрено соответствие молекулярных находок фенотипам обследованных пациентов и возможности использования этих сведений при выборе диагностических методов, наблюдении и семейном консультировании.

Сопоставление данных 200 пациентов из 75 семей помогло уточнить генетические причины обследованных форм заболевания. Семейные наблюдения обнаружили различия клинической картины у родственников с одинаковыми изменениями, что указывает на необходимость индивидуального фенотипирования и не позволяет делать прогноз тяжести только по генетическому результату.

Диагностическая схема предполагает последовательную оценку фенотипа, родословной, данных ЭНМГ, биохимических показателей и молекулярного результата. Конкретный генетический метод выбирают по предполагаемому типу дефекта. Заключение о причине заболевания формулируют после оценки патогенности и клинического соответствия найденного варианта.

Для специализированной помощи в РТ предложены развитие маршрутизации пациентов, медико-генетического консультирования, междисциплинарного наблюдения и создание регистра ННМЗ. Эти направления пока представляют организационные предложения. Их реализация потребует определения исполнителей, ресурсов и последующей оценки результатов.

Научное содержание главы 6 состоит в обосновании совместной клинической и молекулярной интерпретации ННМЗ. Представленная организационная модель может использоваться для планирования специализированной помощи. Однако сокращение сроков диагностики, улучшение наблюдения и изменение потребности в ресурсах после её внедрения в настоящем исследовании не проверялись.

ГЛАВА 7. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании изучены клинические, генеалогические, электрофизиологические, биохимические и молекулярно-генетические характеристики ННМЗ в таджикской популяции. Обследование 200 пациентов из 75 семей позволило сопоставить клинические проявления различных форм заболеваний с особенностями наследования, результатами инструментальных и лабораторных исследований, а также выявленными генетическими вариантами. Полученные результаты сопоставлены с данными отечественных и зарубежных исследований с учётом особенностей обследованной популяции.

Е. А. Фонова и соавт. отмечают: «Молекулярные причины остаются неизвестными почти для половины пациентов с нервно-мышечными заболеваниями из-за генетической гетерогенности и традиционной молекулярной диагностики, основанной на подходе анализа одного гена, наиболее ассоциированного с определенной формой нервно-мышечного заболевания» [75, с. 282]. Авторы также подчёркивают: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны, и именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282]. Эти положения обосновывают необходимость сочетания клинической оценки с молекулярно-генетической верификацией.

О. А. Щагина и соавт. характеризуют НМСН как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. Авторы подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26]. В исследовании 51 пациента и членов их семей «удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов». Ещё у 16% были выявлены «кандидатные генетические варианты, являющиеся возможной причиной заболевания», [82, с. 12]

однако для подтверждения требовались дополнительные исследования. Авторы заключают, что «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Полученные авторами результаты подтверждают диагностическую ценность WES, но одновременно указывают на необходимость дополнительной проверки выявленных вариантов и сопоставления их с клиническим фенотипом.

С. Б. Артемьева и соавт. подчёркивают, что «недооценка клинических симптомов спинальной мышечной атрофии приводит к поздней молекулярно-генетической диагностике заболевания» [3, с. 85]. Авторы также отмечают, что «выявленные начальные клинические признаки, характерные для спинальной мышечной атрофии разных типов, позволяют врачам первичного звена вовремя заподозрить заболевание и направить пациентов на подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику» [3, с. 85]. Эти данные подтверждают необходимость учитывать клинический фенотип при выборе дальнейшего диагностического исследования.

В работе H.-W. Hsueh и соавт. общая диагностическая результативность молекулярного исследования составила 58%. Авторы подчёркивают: «Панель захвата данных имеет важное значение, однако высококачественное клиническое и лабораторное обследование пациентов также является необходимым условием» [175, с. 2583]. Кроме того, положительный семейный анамнез сопровождался более высокой диагностической результативностью: 72,7% против 56,3% при отрицательном семейном анамнезе [1, 2, 18, 19, 23, 175, 194]. Эти данные согласуются с необходимостью совместной оценки клинических и генеалогических характеристик.

С. Н. Иллариошкин и соавт. подчёркивают необходимость «широкого внедрения методов биохимической и молекулярной диагностики наследственных заболеваний нервной системы» [32, с. 8]. Это положение соответствует

диагностической схеме нашего исследования, в которой клиническое обследование дополнялось ЭНМГ, биохимическими исследованиями и молекулярно-генетической верификацией.

Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова выявили в Гиссарском районе девять нозологических форм наследственных болезней нервной системы. В структуре патологии авторы отмечают: «Преобладала конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94].

Сопоставляя эпидемиологические показатели разных регионов республики, исследователи установили: «Распространённость КПМД в Гиссарском районе превышает данные, полученные по Хатлонской области РТ (8,4 и 2,7 на 100 000 населения, соответственно), а ПМД Дюшенна напротив ниже (2,3 и 5,7, соответственно)» [61, с. 94]. Эти результаты показывают, что соотношение отдельных нозологических форм наследственной патологии может существенно различаться между регионами, поэтому общие эпидемиологические характеристики необходимо рассматривать с учётом структуры обследованной популяции.

Анализируя генеалогические особенности выявленных заболеваний, авторы указывают: «Большинство нозологий имели аутосомно-рецессивный тип наследования (n=26), меньше всего – Х-сцепленный тип (n=2)» [61, с. 94].

Полученные данные дополняют клиническую характеристику обследованной группы сведениями о структуре наследования и подчёркивают значение генеалогического анализа при изучении наследственных заболеваний нервной системы [7, 9, 13, 23, 291, 292, 310, 313].

7.1. Обсуждение результатов клинико-популяционных особенностей ННМЗ в РТ

Ю. А. Шпилюкова и С. Н. Иллариошкин проанализировали диагностические задержки у 50 взрослых пациентов со СМА. Авторы установили, что задержка постановки диагноза составляла 35 месяцев при СМА типа 2 и 108 месяцев при

СМА типов 3 и 4. Характеризуя причины диагностических ошибок, исследователи указывают: «Наиболее частым первым диагнозом у пациентов с СМА является миопатия – 52 % всех случаев с ошибочным диагнозом» [81, с. 37].

Обосновывая необходимость совершенствования диагностики, авторы подчёркивают: «Ключевым методом подтверждения диагноза является ДНК-тестирование» [81, с. 37]. Эти результаты отражают особенности обследованной когорты взрослых пациентов и не могут автоматически переноситься на изучаемую нами популяцию.

Клинико-популяционная характеристика ННМЗ позволяет выявлять различия в частоте отдельных форм и особенностях их диагностики. С. Б. Артемьева и соавт. подчёркивают: «Недооценка клинических симптомов спинальной мышечной атрофии приводит к поздней молекулярно-генетической диагностике заболевания» [3, с. 80]. Е. В. Зинина и соавт., анализируя результаты обследования российских пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и Беккера, отмечают: «Основной причиной таких особенностей спектра, мы предполагаем, являются этнические и популяционные различия» [27, с. 33].

P. Karthikeyan и соавт. при исследовании 961 пациента с клиническим подозрением на миодистрофию Дюшенна установили, что «у 145 из 961 пациентов (15%) выявлены варианты в генах, ассоциированных с другими мышечными дистрофиями» [182, e2123]. Этот результат показывает, что первоначальное клиническое предположение не всегда соответствует установленной генетической форме заболевания.

В настоящем исследовании клиническую структуру ННМЗ изучали у 200 пациентов из 75 семей. Наиболее многочисленными группами были ПМД и НМСН: 90 (45,0%) и 82 (41,0%) пациента соответственно. Вместе они составили 172 человека (86,0%) всей когорты. СМА выявлена у 11 (5,5%) пациентов, НМ у 10 (5,0%), Мс у 7 (3,5%).

Сопоставимые по направленности результаты представлены H.-W. Hsueh и соавторами, которые исследовали клинические проявления и молекулярно-генетические характеристики пациентов с предполагаемыми наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Авторы подчёркивают: «Применение метода NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2582].

Распределение выявленных форм ННМЗ в настоящем исследовании характеризует прежде всего состав обследованной клинической когорты, а не популяционную распространённость отдельных заболеваний в РТ. Объясняя сложности систематизации наследственной неврологической патологии, С. Н. Иллариошкин и соавторы подчёркивают: «Геномная классификация наследственных заболеваний нервной системы имеет особенно большое значение в свете их выраженной генетической гетерогенности» [31, с. 8]. Авторы также обращают внимание на то, что «для различных мутаций во многих генах могут быть характерны целые спектры фенотипов, которые нередко в значительной степени перекрываются друг с другом» [32, с. 29].

В обзоре современных методов диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний Е. А. Фонова и соавторы также указывают на сохраняющуюся проблему молекулярной верификации: «Молекулярные причины остаются неизвестными почти для половины пациентов с нервно-мышечными заболеваниями» [75, с. 282]. Это наблюдение подчёркивает, что возможности диагностики и полнота установления генетической причины заболевания могут влиять на формируемую клиническую выборку.

С. Н. Иллариошкин и соавт. указывают: «Широкое внедрение методов биохимической и молекулярной диагностики наследственных заболеваний нервной системы у пациентов различного возраста, включая современные методы массового параллельного секвенирования, порождает ряд проблем технологического, этического и финансового порядков» [32, с. 8]. Это положение обосновывает

необходимость комплексного диагностического подхода с учётом клинических характеристик пациентов и возможностей применяемых методов исследования.

Первые проявления НННМЗ до 18 лет отмечены у 160 (80,0%) пациентов, после 18 лет у 40 (20,0%). Наиболее часто заболевание дебютировало в возрасте 611 лет у 61 (30,5%) пациента. К 11 годам клинические признаки появились у 113 (56,5%) обследованных.

Различия в возрасте дебюта между нозологическими группами согласуются с данными зарубежных исследователей о клинической неоднородности наследственных нервно-мышечных заболеваний. LiuQing Sun и соавторы, рассматривая спектр заболеваний, связанных с мутациями гена *GMPPB*, указывают: «Фенотипы, обусловленные мутациями *GMPPB*, чрезвычайно гетерогенны и включают поясно-конечностную мышечную дистрофию с дебютом во взрослом возрасте, врождённые мышечные дистрофии и другие клинические формы» [295, с. 275]. В обзоре мышечной дистрофии Беккера V. Straub и M. Guglieri также подчёркивают, что «широкий спектр тяжести заболевания остаётся проблемой для проведения качественно спланированных клинических исследований» [294, с. 450].

Возраст дебюта статистически значимо различался между нозологическими группами ($p<0,001$): при ПМД и СМА преобладало начало в детстве, при НМСН, Мс и НМ сроки дебюта были более вариабельными. Возраст первых симптомов следует оценивать вместе с клинической картиной, семейным анамнезом и результатами лабораторных и инструментальных исследований [4, 6, 8, 11, 25, 287, 289, 294, 295].

В статье О. А. Клочковой и соавт. о наследственной периферической нейропатии авторы пишут: «Наследственные периферические нейропатии клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся мышечной слабостью и гипотрофией, нарушениями чувствительности, как

правило, начинающимися с дистальных отделов конечностей и прогрессирующими проксимально» [37, с. 327].

Ранняя диагностика позволяет своевременно определить тактику наблюдения, обследовать родственников и провести медико-генетическое консультирование. И. В. Шаркова и соавт. отмечают: «Разнообразие фенотипических проявлений спинальной мышечной атрофии 5q (5qCMA) является причиной затруднения диагностики болезни и задержки диагноза» [80, с. 37]. Поэтому ранние двигательные нарушения у детей требуют своевременной дифференциальной диагностики ННМЗ [23, 24, 33, 83, 84, 98, 135, 181].

Megalizzi D. и соавт. в обзоре диагностического подхода к нервно-мышечным заболеваниям указывают: «При Х-сцепленном рецессивном наследовании поражёнными оказываются примерно 50 % мужчин по материнской линии, а женщины в 50 % случаев являются носительницами» [213, с 450].

В обследованной группе преобладали мужчины 118 (59,0%) против 82 (41,0%) женщин. Это соотношение зависит от нозологической структуры и типов наследования и не отражает половое распределение ННМЗ среди населения РТ [8, 16, 17, 20, 21, 25, 31, 194, 203].

Значение семейного анамнеза при диагностике ННМЗ подтверждается исследованием H.-W. Hsueh и соавт., авторы которого отмечают, что «положительный семейный анамнез повышал частоту установления диагноза» [175, с. 2583].

Семейная агрегация выявлена в 24 из 75 семей (32,0%), а семейная отягощённость у 46 из 200 пациентов (23,0%). Эти показатели отражают разные аспекты семейного накопления ННМЗ и требуют раздельной оценки [20, 30, 34, 39, 40, 63, 87, 95].

Bazrafshan S., подчёркивает: «При подозрении на нервно-мышечное заболевание генетической природы подробный сбор семейного анамнеза и составление родословной имеют первостепенное значение» [111, с. 503].

Полученные результаты также показывают значение подробного сбора семейного анамнеза. Уточнение сходных симптомов у родственников, возраста их появления и предполагаемых диагнозов помогает определить возможный тип наследования и выбрать дальнейшую диагностическую стратегию. Однако отсутствие зарегистрированных семейных случаев не исключает наследственную природу заболевания, поскольку информация о родственниках может быть неполной, а клинические проявления различаться. Поэтому генеалогический анализ необходимо сочетать с клиническим обследованием и молекулярно-генетической верификацией [14, 24, 29, 35, 94, 106].

Значение семейного анамнеза подтверждается результатами исследования H.-W. Hsueh и соавт. Авторы сообщают, что общая диагностическая результативность молекулярного тестирования составила 58 %, а положительный семейный анамнез сопровождался более высокой результативностью, чем его отсутствие (72,7 % против 56,3 %) [175, 176, 180]. Они отдельно подчёркивают: «Панель захвата необходима, однако качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2583]. Эти показатели получены в другой клинической когорте и не переносятся непосредственно на наших пациентов, но подтверждают значение генеалогических сведений при планировании обследования.

В обследованной группе чаще встречались аутосомно-рецессивные формы, выявленные у 106 (53,0%) пациентов; аутосомно-доминантные формы установлены у 54 (27,0%), Х-сцепленные у 40 (20,0%). Такое распределение отражает генетическую неоднородность когорты. Преобладание аутосомно-рецессивного типа наследования заслуживает отдельного рассмотрения с учётом особенностей популяционной структуры и брачных связей, однако объяснять выявленное соотношение только одним демографическим фактором было бы необоснованно [38, 42, 43, 72, 78, 185,195].

В обследованной нами группе кровнородственные браки установлены в 11 из 75 семей (14,7%). Статистически значимой связи между близкородственным происхождением родителей и формой ННМЗ не выявлено ($p > 0,05$).

При изучении наследственных болезней нервной системы в Гиссарском районе Р. А. Рахмонов и соавт. установили, что «из 42 обследованных семей в 15 (35,7%) случаях родители больных состояли в кровнородственных браках, в которых родилось 25 больных, что составляет 33,8% от всех обследованных» [61, с. 95]. Авторы также отмечают: «Результаты показали, что в целом в грузе наследственности преобладают заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования (35,1%). Наименьшее число больных с Х-сцепленным типом наследования (2,7%)» [61, с. 95–96].

Эти результаты показывают, что в обследованной авторами группе кровнородственные браки встречались чаще, чем в нашей выборке. Однако прямое сопоставление показателей требует осторожности, поскольку исследования различались по составу пациентов и нозологической структуре. Отсутствие статистически значимой связи в настоящем исследовании не исключает возможного вклада кровного родства в развитие отдельных форм ННМЗ.

Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова при исследовании наследственных заболеваний нервной системы в Гиссарском районе установили, что «33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. Полученный авторами результат отражает долю пациентов, родившихся от родственных браков, тогда как в нашем исследовании кровнородственные браки выявлены в 11 из 75 семей (14,7%). Непосредственно сопоставлять эти показатели как характеристики распространённости кровнородственных браков в двух популяциях нельзя, поскольку в исследованиях использовались разные единицы анализа пациенты и семьи, а также различались объём и нозологический состав обследованных групп.

В обследованной группе аутосомно-рецессивный тип наследования установлен у 106 пациентов (53,0%), аутосомно-доминантный у 54 (27,0%), Х-

сцепленный у 40 (20,0%). Сопоставимые данные о структуре наследственной патологии в Таджикистане приводят Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова: «Большинство нозологий имели аутосомно-рецессивный тип наследования (n=26), меньше всего – Х-сцепленный тип (n=2)» [61, с. 94]. Авторы также отмечают, что «аутосомно-доминантный тип наследования часто наблюдался у больных с невральной амиотрофией Шарко-Мари-Тутса, а аутосомно-рецессивный – при КПМД (10 и 11 человек, соответственно)» [61, с. 94].

Связи между кровным родством родителей и нозологической формой ННМЗ не выявлено. Поэтому тип наследования и наличие родства следует оценивать раздельно, сопоставляя родословные с результатами молекулярно-генетического исследования.

Таким образом, результаты исследования Р. А. Рахмонова и соав. подтверждают значение изучения родственных браков при анализе наследственной патологии в таджикской популяции. Авторы установили: «33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. Полученные ими данные подчёркивают необходимость учитывать родословную и характер родства родителей при изучении наследственных заболеваний.

Для региона Центральной Азии особенно актуально расширение представительства местных популяций в генетических исследованиях. Р. Кайыржанов и соавт. пишут, что многие регионы остаются «недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Среди причин трудностей интерпретации авторы называют также «неполноту каталога вариантов человека в разных популяциях» [188, с. 2582]. Поэтому результаты обследования пациентов в РТ следует рассматривать как вклад в накопление региональных данных, а не как достаточное основание для утверждений о специфическом популяционном спектре без проверки на независимых выборках.

Распределение пациентов по месту проживания также требует осторожной интерпретации. Из сельской местности происходили 132 (66,0%) пациента, из

городов 68 (34,0%). При сравнении нозологической структуры ННМЗ между городскими и сельскими пациентами статистически значимых различий не выявлено (p=0,646). Таким образом, внутри обследованной клинической когорты соотношение основных нозологических форм не зависело от места проживания на статистически значимом уровне.

Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова выявили региональные различия: «Распространённость КПМД в Гиссарском районе превышает данные, полученные по Хатлонской области РТ (8,4 и 2,7 на 100 000 населения, соответственно), а ПМД Дюшенна – напротив ниже (2,3 и 5,7, соответственно)» [61, с. 95]. Эти данные подчёркивают территориальные различия и не позволяют судить о распространённости всех ННМЗ по доле сельских жителей в нашей клинической когорте.

В настоящей работе большинство участников из сельской местности может отражать географию обращения, направление пациентов на обследование и доступность специализированной помощи. Однако по имеющимся данным нельзя определить вклад каждого из этих факторов. Для оценки реальных различий в распространённости между городским и сельским населением потребовались бы популяционные исследования с известной численностью населения, едиными критериями выявления случаев и сопоставимым объёмом диагностики.

Региональный состав когорты включал Душанбе, Согдийскую и Хатлонскую области, а также районы республиканского подчинения. Пациенты из ГБАО в исследование не вошли. Следовательно, полученные данные отражают географию обследования включённых пациентов, но не позволяют провести прямое сравнение распространённости ННМЗ между всеми регионами РТ. Отсутствие участников из ГБАО ограничивает полноту регионального охвата и должно учитываться при интерпретации результатов как клинико-популяционных.

Наличие сельских пациентов в большей части выборки также ставит вопрос о доступности специализированной диагностики. При подозрении на ННМЗ

клиническую картину необходимо оценивать совместно с результатами ЭНМГ, лабораторных исследований и генеалогического анализа. Для установления этиологии заболевания при наличии показаний требуется молекулярно-генетическое исследование. Если возможности проведения этих обследований различаются между территориями, часть пациентов может дольше оставаться без точного диагноза. Однако в рамках настоящего исследования продолжительность диагностического пути и влияние доступности медицинской помощи отдельно не оценивались. Поэтому организационные факторы следует рассматривать как возможные ограничения выявления случаев, а не как доказанную причину обнаруженных различий.

Сочетание клинической оценки и молекулярно-генетического исследования необходимо для установления причины наследственного нервно-мышечного заболевания. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что диагностическая результативность секвенирования «во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача» [75, с. 282]. Следовательно, генетические результаты необходимо интерпретировать с учётом фенотипа пациента.

О. А. Щагина, О. П. Рыжкова, А. Л. Чухрова и соавт. при исследовании наследственных моторно-сенсорных нейропатий установили генетическую причину заболевания у 41% пациентов, а у 16% выявили кандидатные варианты, требовавшие дополнительного подтверждения. Авторы подчёркивают: «Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26], однако «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26].

При НМСН сходные клинические проявления могут быть обусловлены различными генетическими причинами. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что

«начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282]. Сходную диагностическую проблему рассматривают Д. Бейер и Дж. Бетс, характеризуя наследственные моторные нейропатии как «клинически и генетически разнообразные заболевания, характеризующиеся длино-зависимой аксональной дегенерацией нижних мотонейронов» [140, с. 3540]. При этом H.-W. Hsueh и соавт. подчёркивают: «Применение NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает значительное разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2574].

Раскрывая возможности генетического поиска, S. Taghizadeh и соавт. подчёркивают: «Наши результаты подчёркивают преимущество использования WES для генетической диагностики высокогетерогенных заболеваний, таких как наследственные периферические нейропатии» [296, с. 426]. Вместе с тем результаты исследования О. А. Щагиной и соавт. показывают, что даже при использовании полноэкзомного секвенирования не всегда удаётся получить окончательное молекулярное заключение: «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Таким образом, генетическую диагностику НМСН необходимо проводить с учётом клинического фенотипа и семейного анамнеза, а выявленные варианты при необходимости подтверждать дополнительными исследованиями.

Клинический характер выборки и отсутствие пациентов из ГБАО ограничивают возможность экстраполяции результатов на всё население РТ. H.-W. Hsueh и соавторы подчёркивают: «Использование панели генов необходимо, однако столь же необходима качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» [175, p. 2574]. Поэтому сопоставление клинических проявлений с молекулярно-генетическими данными необходимо для уточнения спектра ННМЗ и особенностей взаимосвязи генотипа и фенотипа в таджикской популяции [61, 180, 184, 188].

7.2. Обсуждение молекулярно-генетического спектра ННМЗ в таджикской популяции

Молекулярно-генетическое исследование 200 пациентов из 75 семей выявило разнообразие патогенных изменений при ННМЗ. При ПМД преобладали варианты в генах DMD и CAPN3, при НМСН - PMP22, MPZ и MFN2, а у всех обследованных пациентов со СМА была выявлена делеция экзона 7 гена SMN1. Различия генетической структуры показывают, что сходные клинические проявления могут иметь неодинаковую молекулярную основу.

Bansagi и соавт. подчёркивают генетическую неоднородность наследственных моторных нейропатий: «Дистальные наследственные моторные нейропатии (dHMN) представляют собой клинически и генетически неоднородную группу заболеваний, обусловленных нарушением функции периферических мотонейронов» [110, с. 1226].

Hsueh и соавт. также указывают на разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний: «Применение секвенирования нового поколения (NGS) в данном одноцентровом исследовании позволило выявить значительное разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2582]

Авторы подчёркивают и необходимость комплексной диагностики: «Использование панели для целевого захвата необходимо, однако не менее важна полноценная клиническая и лабораторная оценка состояния пациентов» [175, с. 2582]

Таким образом, результаты зарубежных исследований согласуются с данными нашей когорты и подтверждают необходимость сочетания клинической оценки с молекулярно-генетической верификацией для уточнения нозологической принадлежности ННМЗ.

Сходную проблему генетической неоднородности рассматривают Hsueh и соавт., отмечая: «Применение секвенирования нового поколения NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает значительное разнообразие

наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2574]. Результаты их исследования подчёркивают значение молекулярно-генетических методов для выявления генетических причин ННМЗ и сопоставления клинических проявлений с обнаруженными вариантами [308, 316, 317].

Сходство ранних клинических проявлений не всегда позволяет установить конкретную генетическую причину ННМЗ. Е. А. Фонова и соавт. отмечают, что «именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282]. В нашей когорте необходимость такого подхода подтверждается выявлением вариантов в нескольких генах внутри одной нозологической группы. Молекулярная верификация помогает разграничить формы со сходной клинической картиной, но различными механизмами наследования и патогенеза.

Полученные результаты дополняют ограниченные сведения о молекулярном спектре ННМЗ в РТ. В региональном исследовании Р. А. Рахмонова и Т. В. Мадаминовой среди девяти нозологических форм преобладала «конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94].

Кайыржанов и соавт. указывают на недостаточную представленность региона в генетических исследованиях: «Центральная Азия и Закавказье относятся к числу регионов, недостаточно представленных в исследованиях» [188, с. 2582]. Эти работы формируют основу для сопоставления, но различаются по выборкам и спектру нозологий; поэтому выводы о молекулярной структуре ННМЗ в таджикской популяции должны опираться на результаты настоящего исследования и подтверждаться на более широких выборках.

Недостаточная представленность отдельных популяций в генетических базах данных может затруднять интерпретацию редких вариантов. H.-W. Hsueh и соавторы отмечают: «Патогенные варианты были выявлены в 19 генах; наиболее часто встречавшийся в этой когорте вариант гена *DYSF* был обнаружен лишь у

четырёх пациентов» [175, p. 2576], что отражает генетическую неоднородность НННМЗ.

В нашей когорте при ПМД преобладали варианты *DMD* 38 (42,2%) случаев из 90, далее следовали *CAPN3* 18 (20,0%), *DYSF* 11 (12,2%), гены саркогликанового комплекса 10 (11,1%) и *FKRP* 6 (6,7%). У остальных 7 (7,8%) пациентов выявлены варианты других генов. В отличие от наших данных, в исследовании B. R. R. Nallamilli и соавторов среди ведущих генов поясно-конечностных мышечных дистрофий указаны *CAPN3* (17%) и *DYSF* (16%). Эти различия подчёркивают необходимость рассматривать выявленные частоты как характеристику обследованной когорты, а не всей таджикской популяции.

В обзоре D. Duan и соавт. молекулярный механизм дистрофинопатии связывается с «мутациями в гене DMD, нарушающими выработку дистрофина в мышцах» [145, с. 107]. Этот механизм объясняет диагностическое значение исследования DMD при соответствующем клиническом фенотипе. Вместе с тем в нашей группе варианты этого гена выявлены у 42,2 % пациентов с ПМД, тогда как у остальных молекулярные находки приходились на другие гены. Следовательно, клиническое предположение о ПМД не позволяет ограничивать генетический поиск одним геном [260, 261, 252, 312].

Выявление вариантов *CAPN3*, *DYSF*, генов саркогликанового комплекса и *FKRP* отражает генетическую неоднородность ПМД. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282]. Поэтому сходная клиническая картина требует молекулярно-генетической верификации с учётом нескольких генов-кандидатов [34, 35, 78, 79, 254].

В нашей когорте обнаруженные варианты подтверждают практическую необходимость такого подхода. Если исследование DMD не объясняет клиническую картину, поиск необходимо расширять с учётом фенотипа и предварительных результатов обследования. Аналогичным образом при

подозрении на поясно-конечностную мышечную дистрофию нельзя выбирать единственный ген только по распределению мышечной слабости. В подобных случаях значение имеют расширенные панели и NGS, позволяющие одновременно исследовать несколько генов [27, 54, 75, 126, 148, 151, 273, 305].

При интерпретации результатов исследования гена DMD мы учитывали тип генетического изменения и возможности применённых методов диагностики. Duan и соавт. указывают: «Приблизительно 60–70% мутаций у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна составляют делеции, 5–15% дупликации, а около 20% точечные мутации, небольшие делеции или вставки». [145, с. 1050].

В группе НМСН также выявлен широкий спектр молекулярных изменений. Наиболее часто обнаруживались варианты PMP22 у 28 (34,1%) пациентов. Далее следовали MPZ у 15 (18,3%), MFN2 у 12 (14,6%), GJB1 у 10 (12,2%) и MTMR2 у 7 (8,5%). У 10 (12,2%) пациентов выявлены варианты других генов.

Таким образом, основная доля находок приходилась на несколько известных генетических причин НМСН, однако примерно каждый восьмой пациент имел изменения в других генах.

НМСН представляют собой «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. В нашей когорте общий нейрогенный паттерн ЭНМГ сочетался с вариантами PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и других генов. Таким образом, электрофизиологическое подтверждение поражения периферических нервов не устанавливает единственную молекулярную причину; результат необходимо интерпретировать совместно с клиническим фенотипом и данными генетического исследования [90, 113, 162, 180, 311, 314].

Распределение генетических находок необходимо сопоставлять с клинико-электрофизиологической картиной. PMP22 имеет большое значение для ряда демиелинизирующих форм, тогда как варианты MFN2 часто связаны с аксональным поражением. MPZ и GJB1 также могут проявляться различными

клинико-электрофизиологическими фенотипами [90, 113, 180, 235, 243]. Поэтому результаты ЭНМГ остаются важной частью интерпретации генетических данных. Они позволяют проверить, соответствует ли обнаруженный вариант характеру поражения периферических нервов, и оценить, насколько обоснована первоначальная диагностическая гипотеза.

В исследовании О. А. Щагиной и соавт. экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации позволило «установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. Эти показатели относятся к опубликованной когорте, но они наглядно показывают различие между выявлением потенциально значимого варианта и установлением доказанной молекулярной причины. Для клинического заключения важно подтвердить соответствие варианта фенотипу и характеру наследования [124, 245, 307].

При НМСН выбор метода исследования зависит от типа предполагаемого генетического изменения. О. А. Щагина и соавт. указывают, что «наиболее частой причиной болезни является крупная дупликация региона 17p11.2» [82, с. 12], связанная с изменением числа копий *PMP22*. Поскольку WES не всегда надёжно выявляет крупные структурные перестройки, его необходимо дополнять методами анализа числа копий генетического материала.

В нашей когорте варианты MTMR2 были выявлены у 7 (8,5%) пациентов с НМСН. Несмотря на меньшую долю по сравнению с PMP22 и MPZ, эти находки расширяют представленную в исследовании молекулярную структуру НМСН. Результат важен прежде всего при нетипичном или промежуточном фенотипе, когда клиническая оценка и ЭНМГ не позволяют уверенно определить нозологическую форму. В таких случаях дальнейший генетический поиск может выявить менее частую причину заболевания, однако окончательная интерпретация требует оценки патогенности варианта и его соответствия клиническим признакам [82, 90, 180].

При СМА молекулярная причина была установлена у всех обследованных пациентов. У 11 из 11 пациентов выявлена гомозиготная делеция экзона 7 SMN1.

Число копий SMN2 различалось: две копии обнаружены у 5 (45,5%) пациентов, три копии у 4 (36,4%), четыре и более копий у 2 (18,1%).

Во всей обследованной группе пациентов со СМА молекулярное исследование выявило гомозиготную делецию экзона 7 гена *SMN1*. M. C. Keinath и соавторы указывают, что «наиболее частой мутацией, вызывающей СМА, является гомозиготная делеция экзона 7 гена *SMN1*» [189, с. 11]. Число копий *SMN2* различалось между пациентами и дополняло молекулярную характеристику группы. Авторы также подчёркивают, что «число копий *SMN2* может модифицировать клинический фенотип» [189, с. 11]. При этом в нашей работе количественная зависимость между числом копий *SMN2* и тяжестью заболевания не рассчитывалась.

В нашей когорте у 45,5 % пациентов обнаружены две копии SMN2, у 36,4 % три, у 18,1 % четыре и более. Эти данные сами по себе не позволяют заключить, что число копий SMN2 единолично определяло тяжесть заболевания. Для такого вывода необходимо сопоставить число копий с клиническим типом, возрастом дебюта, двигательными возможностями и динамикой заболевания у каждого пациента. Роль SMN2 как модификатора фенотипа рассматривается в публикациях по молекулярной и клинической характеристике СМА [7, 98, 122, 159] в настоящей работе отдельная количественная зависимость не рассчитывалась.

В группах Мс и НМ обнаружены различные генетические причины двигательных нарушений. В группе Мс варианты CLCN1 выявлены у 5 пациентов, SCN4A у 2. В группе НМ варианты CHRNE обнаружены у 6 пациентов, RAPSN у 4. Если рассматривать совокупную группу из 17 пациентов с Мс и НМ, на CLCN1 приходилось 5 (29,4%) случаев, на SCN4A 2 (11,8%), на CHRNE 6 (35,3%), на RAPSN 4 (23,5%). Проценты рассчитаны относительно общей численности этих двух групп.

Распределение вариантов отражает различия молекулярных механизмов. CLCN1 и SCN4A связаны с возбудимостью мышечной мембраны, тогда как CHRNE

и RAPSN участвуют в функционировании нервно-мышечного синапса [160, 229, 271, 315]. Поэтому сходные двигательные проявления требуют дифференциальной оценки. Клинические и электрофизиологические признаки помогают сформировать диагностическую гипотезу, а молекулярное исследование уточняет генетическую причину.

Полученные результаты имеют практическое значение именно потому, что исследование нескольких генов позволяет разграничить генетические механизмы, которые не всегда можно надёжно определить только по клиническим признакам. При Мс необходимо соотносить варианты CLCN1 и SCN4A с предполагаемым нарушением возбудимости мышечной мембраны. При НМ изменения CHRNE и RAPSN следует интерпретировать с учётом клинических признаков нарушения нервно-мышечной передачи. При этом обнаружение варианта не должно автоматически приравниваться к установлению его причинной роли без проверки соответствия фенотипу и имеющимся данным о патогенности [136, 151, 160].

Общий анализ молекулярного спектра показал, что типы генетических изменений распределялись между нозологическими группами неодинаково. При ПМД важную роль играли крупные структурные изменения; при отдельных формах НМСН и при СМА требовалось исследование числа копий генетического материала; при НМСН, Мс и части ПМД обнаруживались точковые варианты. Следовательно, универсального диагностического метода, одинаково подходящего для всех генетических механизмов ННМЗ, недостаточно. Алгоритм обследования должен учитывать клиническую гипотезу и предполагаемый тип молекулярного дефекта.

Диагностическая ценность расширенного секвенирования зависит от клинической картины и качества предварительного обследования. Е. А. Фонова и соавт. прямо отмечают, что его назначение «во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача» [75, с. 282]. Поэтому выбор между направленным исследованием, панелью генов, WES или

WGS должен опираться на возраст дебюта, характер двигательных нарушений, семейный анамнез, данные ЭНМГ и лабораторные показатели. Этот порядок повышает обоснованность выбора теста, хотя сам по себе не гарантирует обнаружения причинного варианта.

H.-W. Hsueh и соавт. также обращают внимание на необходимость сочетать генетическое тестирование с клинической оценкой: «Панель захвата необходима, но качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2583]. Для интерпретации наших данных это особенно важно при обнаружении редких вариантов или нескольких потенциально значимых изменений. Генетический результат должен соответствовать фенотипу пациента; при сомнительном соответствии требуется дополнительная оценка, а не формальное присвоение молекулярного диагноза.

Значение повторной оценки генетических данных возрастает по мере расширения знаний о генах и вариантах, связанных с НННМЗ. О. А. Щагина и соавт. подчёркивают, что «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. На практике это может включать анализ сегрегации вариантов в семье, оценку соответствия фенотипу и дополнительное лабораторное исследование. Сам факт обнаружения варианта не заменяет доказательства его связи с заболеванием.

Для популяционной нейрогенетики РТ выявленный спектр представляет исходную основу дальнейшего исследования. R. Kaiyrzhanov и соавторы указывают, что «многие регионы мира недостаточно представлены в генетических исследованиях человека» [188, p. 2582]. Авторы также обращают внимание на «неполный каталог генетических вариантов в различных популяциях» [188, p. 2582]. Эти положения подчёркивают необходимость расширения региональных геномных исследований.

Основные выявленные в нашей когорте гены связаны с известными механизмами ННМЗ, однако относительная частота находок зависит от состава обследованной группы, критериев включения и доступности диагностических методов. H.-W. Hsueh и соавторы подчёркивают: «Использование панели генов необходимо, однако столь же необходима качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов» [175, p. 2574]. Поэтому выявленные доли генов следует рассматривать как характеристику обследованной когорты, а не как окончательные популяционные частоты среди жителей РТ.

Для проверки устойчивости выявленного распределения необходимо расширять региональный охват, исследовать независимые семьи и выявлять повторяющиеся патогенные варианты у неродственных пациентов с сопоставлением их клинических проявлений. Это позволит точнее разграничить особенности конкретной когорты и закономерности, характерные для таджикской популяции.

Молекулярный спектр, выявленный в настоящем исследовании, имеет и непосредственное диагностическое значение. При ПМД следует учитывать вероятность крупных структурных изменений DMD и одновременно рассматривать другие гены, соответствующие фенотипу. При НМСН необходимо учитывать демиелинизирующие, аксональные и промежуточные варианты, а выбор метода соотносить с вероятным типом генетического дефекта. При СМА исследование SMN1 обеспечивает этиологическую верификацию, а анализ SMN2 дополняет молекулярную характеристику. При Мс и НМ генетический поиск должен учитывать особенности клинического и электрофизиологического фенотипа.

В обследованной когорте ведущими генетическими причинами ПМД были варианты DMD и CAPN3, а при НМСН чаще выявлялись PMP22, MPZ и MFN2. У всех 11 пациентов со СМА обнаружена гомозиготная делеция экзона 7 SMN1 при различном числе копий SMN2. В совокупной группе Мс и НМ выявлены варианты CLCN1, SCN4A, CHRNE и RAPSN. Эти результаты показывают, что молекулярный

спектр ННМЗ в исследованной группе включает как ведущие генетические причины, так и менее частые варианты.

Клиническая ценность молекулярно-генетического исследования определяется сопоставлением выявленных вариантов с фенотипом, результатами ЭНМГ и семейным анамнезом. Е. А. Фонова, И. Ж. Жалсанова и Н. А. Скрябин подчёркивают: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны, и именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282].

При ННМЗ выбор метода исследования должен учитывать предполагаемый тип генетического изменения. В частности, при подозрении на структурные перестройки необходимо использовать методы, позволяющие выявлять изменения числа копий генетического материала, поскольку расширенное секвенирование не заменяет все варианты молекулярной диагностики [18, 20, 82, 205, 208, 212].

Сопоставление молекулярных находок с клиническими проявлениями позволяет точнее охарактеризовать генетическую неоднородность ННМЗ. H.-W. Hsueh и соавторы описали разнообразие патогенных вариантов при молекулярном исследовании пациентов с ННМЗ [175, 206, 210]. Здесь уместна прямая цитата авторов о генетическом разнообразии обследованной когорты. Полученные нами результаты формируют основу для дальнейшего изучения молекулярно-генетического спектра ННМЗ в таджикской популяции и уточнения взаимосвязи генотипа и фенотипа.

7.3. Генотип-фенотипические взаимосвязи как основа современной диагностики ННМЗ

В обследованной когорте клинические и электрофизиологические проявления ННМЗ не всегда соответствовали одной генетической причине. При ПМД сходный миопатический фенотип сопровождался вариантами разных генов; при НМСН общий нейрогенный характер поражения сочетался с различиями

электрофизиологической картины; при СМА одинаковая молекулярная причина сочеталась с различным числом копий SMN2. Эти результаты показывают, почему генетический вариант необходимо интерпретировать вместе с клиническими, семейно-генеалогическими, электрофизиологическими и лабораторными данными.

Сходство клинических проявлений затрудняет дифференциальную диагностику НННМЗ: характер мышечной слабости, изменения походки и снижение двигательных возможностей позволяют предположить группу заболеваний, но не всегда определяют его молекулярную причину. Е. А. Фонова и соавторы подчёркивают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны, и именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282]. В нашей когорте это особенно актуально для ПМД и НМСН, при которых сходные клинические проявления сопровождались вариантами в нескольких генах.

При ПМД патогенные варианты выявлены в DMD, CAPN3, DYSF, генах саркогликанового комплекса и FKRP. Наиболее часто встречались варианты DMD у 38 из 90 пациентов (42,2 %). Варианты CAPN3 обнаружены у 18 (20,0%) пациентов, DYSF у 11 (12,2%), генов SGCA, SGCB, SGCG и SGCD у 10 (11,1%), FKRP у 6 (6,7%). У остальных 7 (7,8%) пациентов выявлены варианты других генов. Несмотря на различия молекулярной основы, у большинства пациентов с ПМД преобладала прогрессирующая мышечная слабость, но её локализация и выраженность различались.

Молекулярная причина дистрофинопатий связана с изменениями гена *DMD*, нарушающими продукцию дистрофина. D. Duan и соавторы указывают: «Заболевание обусловлено мутациями в гене *DMD*, кодирующем дистрофин, которые приводят к прекращению его продукции в мышечной ткани» [145, p. 1]. В нашей группе варианты *DMD* выявлены у 42,2% пациентов с ПМД, тогда как у

остальных генетические находки относились к другим генам. Следовательно, клиническое предположение о ПМД не позволяет ограничивать молекулярный поиск одним геном.

Генетическая неоднородность особенно выражена при поясно-конечностных мышечных дистрофиях. И. В. Шаркова и соавторы характеризуют ПМД как «группу генетически гетерогенных заболеваний, манифестирующих в возрастном диапазоне от раннего детского до взрослого возраста» [78, с. 44]. При этом сходная локализация мышечной слабости может сопровождать изменения *CAPN3*, *DYSF*, генов саркогликанового комплекса и *FKRP*. Л. А. Мкртчян и соавторы отмечают, что «довольно трудно установить четкие корреляции между генотипом и фенотипом из-за высокой вариабельности симптомов и тяжести, даже среди пациентов с одними и теми же мутациями гена *CAPN3*» [54, с. 6]. Поэтому дифференциальная диагностика требует комплексной оценки возраста дебюта, характера прогрессирования, семейного анамнеза, уровня КФК и результатов ЭНМГ [34, 35, 54, 78, 79, 209].

Опубликованные клинико-генетические описания разных форм ПМД подчёркивают неоднородность этой группы и вариабельность клинических проявлений [34, 35, 78, 79, 211, 214]. Это согласуется с результатами нашей когорты: общий миопатический фенотип не устраняет различий в генетической причине заболевания. Поэтому отрицательный результат исследования одного гена не исключает наследственную природу мышечной дистрофии и при соответствующих клинических показаниях требует расширения генетического поиска.

Выбор метода исследования влияет на полноту молекулярной характеристики. Е. В. Зинина и соавт. посвятили отдельную публикацию «Изменение спектра выявленных мутаций в гене DMD в зависимости от методических возможностей лаборатории» [27, с. 33]. При подозрении на дистрофинопатию необходимо учитывать крупные делеции и дупликации DMD наряду с небольшими вариантами последовательности. Поэтому отрицательный

результат одного теста не всегда завершает диагностику: дальнейшие методы следует выбирать с учётом предполагаемого типа генетического изменения [27, 145].

При НМСН генетические находки также не сводились к одному ведущему механизму. Варианты PMP22 выявлены у 28 из 82 пациентов (34,1%), MPZ у 15 (18,3%), MFN2 у 12 (14,6%), GJB1 у 10 (12,2%), MTMR2 у 7 (8,5%). Ещё у 10 (12,2%) пациентов обнаружены варианты других генов. При этом у 78 из 82 пациентов (95,1%) ЭНМГ выявила нейрогенный паттерн. В группе присутствовали демиелинизирующие, аксональные и смешанные варианты поражения.

НМСН объединяют заболевания с различными генетическими причинами и поражением периферических нервов. О. А. Щагина и соавторы характеризуют их как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней» [82, с. 12]. В нашей когорте общий нейрогенный ЭНМГ-паттерн сочетался с различиями молекулярной основы и электрофизиологических проявлений.

Генетическая неоднородность имеет непосредственное значение для выбора диагностического алгоритма. О. А. Щагина и соавторы подчёркивают, что «экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии», однако «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 12]. Эти положения обосновывают необходимость сопоставления результатов секвенирования с клинической картиной и данными ЭНМГ.

Распределение вариантов между генами также важно для интерпретации электрофизиологических результатов. *PMP22* связан с рядом демиелинизирующих форм, тогда как варианты *MFN2* часто выявляются при аксональных нейропатиях; изменения *MPZ* и *GJB1* могут сопровождаться различными клинико-электрофизиологическими фенотипами [90, 113, 180]. Поэтому тип поражения периферических нервов помогает определить направление генетического поиска,

но не всегда позволяет установить конкретный ген. При несоответствии клинических и электрофизиологических данных выявленному варианту необходимо повторно оценить диагностическую гипотезу и полноту генетического обследования.

В исследовании О. А. Щагиной и соавт. применение полноэкзомного секвенирования в сочетании с анализом сегрегации позволило установить молекулярную причину заболевания у части обследованных семей. Авторы указывают: «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. При этом в части случаев выявленные генетические изменения требовали дальнейшего уточнения. Как подчёркивают исследователи, «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Эти результаты показывают, что обнаружение генетического варианта само по себе не всегда позволяет окончательно установить его причинную роль: необходимы сопоставление с клиническим фенотипом и, при наличии показаний, дополнительная проверка.

Ограничения молекулярной диагностики связаны также с возможностями применяемой методики выявлять разные типы генетических изменений. Е. В. Зинина и соавт., анализируя причины первоначально неподтверждённых случаев мышечной дистрофии Дюшенна, отмечают: «Часть неподтвержденных случаев была обусловлена тем, что первоначально диагностика была направлена на поиск только протяженных делеций, причем не во всем гене, а в участках, наиболее подверженных крупным перестройкам» [27, с. 36]. Хотя данное наблюдение относится к гену DMD, оно иллюстрирует более общий диагностический принцип: результат исследования зависит от спектра изменений, на выявление которых ориентирован используемый метод.

При обследовании пациентов с НМСН поэтому необходимо учитывать не только варианты последовательности, но и изменения числа копий генетического материала. Отрицательный результат WES не исключает крупные делеции или дупликации, если применённый алгоритм не обеспечивает их надёжного выявления. Выбор диагностического алгоритма должен учитывать предполагаемый механизм заболевания, клинические и электрофизиологические данные, а также аналитические возможности конкретной технологии [27, 82, 87].

При СМА молекулярная причина была установлена у всех 11 пациентов: у каждого выявлена гомозиготная делеция экзона 7 SMN1. Однако число копий SMN2 различалось. Две копии имели 5 пациентов (45,5%), три копии 4 (36,4%), четыре и более копий 2 (18,1%).

M. C. Keinath и соавт. указывают, что для СМА характерна «гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1 а число копий SMN2 может модифицировать фенотип» [189, с. 11]. Наши результаты согласуются с этой диагностической моделью: исследование SMN1 позволило подтвердить этиологию СМА у всех пациентов, тогда как различия числа копий SMN2 дополнили молекулярную характеристику группы. При этом отдельная статистическая связь между числом копий SMN2 и тяжестью заболевания в настоящем исследовании не рассчитывалась.

Аххямова и соавт. указывают: «В настоящее время основным модифицирующим фактором СМА считают число копий гена SMN2» [7, с. 62]. Развивая эту позицию, M. E. R. Butchbach отмечает: «Число копий генов SMN1 и SMN2 варьирует в человеческой популяции, причём увеличение числа копий SMN2 обратно коррелирует с тяжестью СМА» [122, с. 123]. Вместе с тем Chudakova и соавт. обращают внимание на вариабельность клинических проявлений: «У людей, в том числе у родных братьев и сестёр, с одинаковыми нарушениями гена SMN1 могут наблюдаться существенно различающиеся типы СМА» [132, с. 100].

Таким образом, зарубежные исследования позволяют рассматривать число копий SMN2 как значимый модификатор фенотипа СМА, однако эта зависимость

не означает, что по одному генетическому показателю можно однозначно определить тяжесть заболевания у конкретного пациента. На клиническую картину также могут влиять другие генетические и биологические факторы.

В настоящем исследовании число копий SMN2 различалось между пациентами: две копии выявлены у 5 (45,5 %) больных, три у 4 (36,4 %), четыре и более у 2 (18,1 %). Однако без индивидуального сопоставления генетических данных с клиническим типом СМА, возрастом дебюта, двигательными возможностями и динамикой заболевания установить количественную зависимость между числом копий SMN2 и тяжестью болезни невозможно. Поэтому в нашей работе данный показатель характеризует молекулярную вариабельность обследованной группы, но не используется как самостоятельный прогностический критерий.

В группах Мс и НМ различия генотипа и фенотипа проявлялись через разные механизмы двигательных нарушений. При Мс варианты CLCN1 выявлены у 5 пациентов, SCN4A у 2; миотонические разряды регистрировались у всех обследованных пациентов этой группы. При НМ обнаружены варианты CHRNE у 6 пациентов и RAPSN у 4, а признаки нарушения нервно-мышечной передачи выявлены у 9 из 10 пациентов.

Распределение генетических находок соответствует различию молекулярных механизмов этих заболеваний. CLCN1 и SCN4A связаны с возбудимостью мышечной мембраны, тогда как CHRNE и RAPSN участвуют в функционировании нервно-мышечного синапса [136, 151, 159, 160]. Поэтому сходные двигательные жалобы при Мс и НМ требуют разной интерпретации клинических и электрофизиологических данных. Варианты CLCN1 и SCN4A необходимо оценивать с учётом признаков миотонии, а CHRNE и RAPSN с учётом клинических и электрофизиологических проявлений нарушения нервно-мышечной передачи.

Генетическое исследование уточняет этиологию, но его результат необходимо проверять на соответствие фенотипу. Если вариант не объясняет наблюдаемые

проявления, нельзя считать его причинную роль доказанной только по факту обнаружения. В таких случаях требуется дополнительная оценка клинической картины, семейной сегрегации и патогенности варианта [75, 82, 87]. Этот подход особенно важен при расширенном секвенировании, когда исследование может выявить несколько потенциально значимых изменений.

Биохимические показатели дополняли клиническое и электрофизиологическое фенотипирование. При ПМД значительно повышенный уровень КФК отмечен у 60 из 90 пациентов (66,6%). При НМСН у большинства пациентов КФК оставалась в пределах нормы, а значительное повышение встречалось редко. При СМА, Мс и НМ выраженное повышение КФК практически не наблюдалось. Аналогичное направление различий выявлено для ЛДГ.

Мышечные дистрофии представляют собой генетически обусловленные заболевания, для которых характерны прогрессирующее поражение мышц и нарастание слабости [145, 173]. Это соответствует результатам нашей когорты: наиболее выраженное повышение КФК наблюдалось при ПМД. Однако концентрация КФК или ЛДГ не позволяет установить конкретный ген. В настоящем исследовании геноспецифический анализ связи ферментных показателей с отдельными генами не проводился, поэтому делать вывод о прямой зависимости уровня ферментов от конкретного генетического варианта нельзя.

КФК и ЛДГ наиболее полезны при сопоставлении с клинической картиной и ЭНМГ. Выраженное повышение КФК на фоне прогрессирующей мышечной слабости поддерживает предположение о преимущественном мышечном поражении, но не разграничивает все формы ПМД. Нормальные или умеренно изменённые значения также не исключают наследственного заболевания. В нашей когорте биохимические показатели дополняли фенотипирование, но не заменяли молекулярную верификацию.

Сочетание клинической оценки и генетического исследования имеет особое значение при интерпретации редких вариантов. В опубликованной когорте H.-W.

Hsueh и соавт. установили, что общая диагностическая результативность молекулярного тестирования составила 58 %, при этом патогенные варианты были выявлены в 19 генах. При наличии положительного семейного анамнеза результативность достигала 72,7 %, тогда как при его отсутствии составляла 56,3 % [175]. Обобщая результаты исследования, авторы отмечают, что «применение NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2583]. Одновременно они подчёркивают, что «качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2583]. Эти выводы указывают на необходимость сочетания молекулярно-генетического исследования с клинической оценкой и анализом семейного анамнеза: генетическое тестирование расширяет возможности установления диагноза, но его результаты следует интерпретировать с учётом фенотипических и лабораторных данных.

Другим ограничением остаётся неполнота данных о вариантах в разных популяциях. Р. Кайыржанов и соавт. связывают трудности интерпретации редких находок с «неполнотой каталога вариантов человека в разных популяциях» [188, с. 2582]. Для пациентов из РТ недостаток сравнительных данных может затруднять определение патогенности редких вариантов. Поэтому молекулярный результат необходимо сопоставлять с клиническим фенотипом, семейной сегрегацией и опубликованными сведениями, а при недостаточной доказательности избегать категоричного заключения о причинной роли варианта.

Результаты настоящего исследования показывают различную информативность клинических, электрофизиологических и лабораторных показателей в отдельных нозологических группах. При ПМД миопатический паттерн выявлен у 82 из 90 пациентов (91,1%), а значительно повышенная КФК у 60 (66,6%). При НМСН нейрогенный паттерн отмечен у 78 из 82 пациентов (95,1%), но молекулярные находки распределялись между несколькими генами. При СМА у всех 11 пациентов обнаружена делеция экзона 7 SMN1, тогда как число копий

SMN2 различалось. При Мс и НМ электрофизиологические признаки помогали разграничить миотонические проявления и нарушение нервно-мышечной передачи.

Эти данные показывают, что ни один показатель не решает диагностическую задачу самостоятельно. Клинический фенотип задаёт направление поиска; семейно-генеалогический анализ уточняет предполагаемый тип наследования; ЭНМГ определяет преимущественный характер поражения; КФК и ЛДГ дополняют оценку мышечного повреждения. Молекулярно-генетическое исследование устанавливает этиологическую основу заболевания, после чего результат необходимо проверить на соответствие клинической и электрофизиологической картине.

При несовпадении генотипа и фенотипа следует пересмотреть исходную диагностическую гипотезу, оценить полноту генетического исследования и рассмотреть другие возможные причины заболевания. При выявлении варианта с неопределённой клинической значимостью нужны дополнительные сведения о его патогенности и наследовании. Такой подход позволяет отличить установленную генетическую причину от находки, значение которой ещё требует подтверждения [75, 82, 87, 161].

В нашей когорте генотип-фенотипические взаимосвязи различались между нозологическими группами. При ПМД несколько генетических причин сочетались с преимущественно миопатическим паттерном. При НМСН широкий спектр вариантов сопровождался нейрогенными изменениями, включая демиелинизирующие, аксональные и смешанные формы. При СМА общая молекулярная причина сочеталась с вариабельностью числа копий SMN2. При Мс и НМ результаты генетического исследования соответствовали различным механизмам двигательных нарушений. КФК, ЛДГ и ЭНМГ помогали уточнить фенотип, но не позволяли самостоятельно установить генетическую этиологию.

Полученные результаты не укладываются в упрощённую схему соответствия одного гена одному фенотипу. В обследованной группе сходные клинические проявления наблюдались при изменениях разных генов, а одна молекулярная причина не означала одинакового клинического течения. Эти особенности требуют комплексной диагностики и осторожной интерпретации генетических находок. Для уточнения закономерностей в таджикской популяции необходимо сопоставлять молекулярные результаты с клиническими и электрофизиологическими характеристиками пациентов из независимых семей и регионов.

Генотип-фенотипическое сопоставление в настоящем исследовании служит не отдельным заключительным этапом, а способом проверки диагностической гипотезы. Клинические признаки, семейный анамнез, ЭНМГ, КФК, ЛДГ и молекулярные результаты дополняют друг друга. Их согласованность повышает обоснованность этиологического диагноза; несоответствие между ними указывает на необходимость дополнительного анализа. Такой подход позволяет интерпретировать генетические находки с учётом реального фенотипа пациента и создаёт основу для дальнейшего развития клинико-молекулярной концепции диагностики ННМЗ в РТ.

7.4. Клинико-молекулярная концепция диагностики ННМЗ и её значение для практического здравоохранения РТ

Ранняя диагностика важна не только для уточнения диагноза у конкретного пациента, но и для планирования наблюдения и консультирования семьи. С. Н. Иллариошкин и соавт. подчёркивают необходимость «широкого внедрения методов биохимической и молекулярной диагностики наследственных заболеваний нервной системы» [32, с. 8]. Для практического здравоохранения РТ это означает необходимость последовательного диагностического маршрута, в котором клиническая оценка и семейный анамнез определяют направление обследования, а лабораторные, электрофизиологические и молекулярно-генетические методы дополняют друг друга.

В обследованной когорте из 200 пациентов результаты клинического обследования, ЭНМГ, биохимических и молекулярно-генетических исследований дополняли друг друга. При ПМД миопатический паттерн выявлен у 82 из 90 пациентов (91,1%), а значительное повышение КФК у 60 (66,6%). При НМСН нейрогенный паттерн отмечен у 78 из 82 пациентов (95,1%). У всех 11 пациентов с СМА обнаружена гомозиготная делеция экзона 7 SMN1. Эти результаты отражают различия между нозологическими группами и показывают, какие методы помогают уточнить характер поражения, а какие устанавливают его генетическую причину.

Клиническая оценка остаётся исходной точкой диагностики, поскольку один и тот же симптом может сопровождать разные ННМЗ. Е. А. Фонова и соавт. указывают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282]. Мышечная слабость, нарушения походки, атрофия, контрактуры и изменение сухожильных рефлексов помогают определить направление поиска, но не всегда позволяют установить конкретную нозологическую форму. Поэтому клинический фенотип должен служить основанием для целенаправленного обследования, а не заменять молекулярную верификацию [18, 20, 21, 30, 34, 35].

Для практической диагностики необходима последовательность исследований, при которой каждый следующий этап уточняет предыдущую гипотезу. Неврологическое обследование определяет фенотип и предполагаемый уровень поражения. Семейно-генеалогический анализ помогает оценить характер наследования. ЭНМГ уточняет функциональный тип нарушений, а КФК и ЛДГ дополняют оценку мышечного повреждения. Затем врач выбирает подходящий молекулярно-генетический метод и проверяет, объясняет ли полученный результат клиническую картину пациента [30, 31, 75, 82, 87].

Семейный анамнез влияет на выбор дальнейшего обследования. Сведения о сходных проявлениях у родственников, возрасте дебюта и заболеваниях в нескольких поколениях помогают уточнить предполагаемый тип наследования и

сузить круг возможных генетических причин. Отсутствие известных случаев ННМЗ в семье не исключает наследственную патологию: сведения о родственниках могут быть неполными, а проявления заболевания различаться даже внутри одной семьи. Поэтому клинико-генеалогический анализ необходимо сопоставлять с индивидуальным фенотипом и результатами лабораторных исследований [18, 21, 30, 33, 75].

ЭНМГ помогает определить, на каком уровне преимущественно развивается патологический процесс. В обследованной группе при ПМД чаще регистрировался миопатический паттерн, при НМСН нейрогенные изменения. При СМА также ожидался нейрогенный характер поражения, связанный с вовлечением двигательных нейронов. При Мс диагностическое значение имели миотонические разряды, а при НМ признаки нарушения нервно-мышечной передачи. Такое распределение помогает направить генетический поиск, но не позволяет по одной электрофизиологической характеристике установить конкретный ген.

Фонова Е. А., Жальсанова И. Ж. и Скрябин Н. А. подчёркивают значение клинической картины при выборе молекулярно-генетического исследования: «диагностическая ценность назначения полногеномного или полноэкзомного секвенирования в значительной степени зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетентности врача» [75, с. 282]. Авторы также указывают на необходимость последовательного применения диагностических методов, начиная с выявления наиболее распространённых патогенных вариантов и переходя к более широкому секвенированию при отсутствии диагностического результата [75, 246, 247, 249].

T. Д. Bird при описании наследственной нейропатии Шарко-Мари-Тута отмечает: «Клинический диагноз у пациента с соответствующими симптомами основывается на характерных признаках периферической нейропатии, выявляемых при сборе анамнеза и физикальном обследовании» [18, с. 460]. Автор также подчёркивает значение семейного анамнеза и молекулярно-генетического

исследования для установления конкретной генетической причины заболевания [171, 255].

Эти положения согласуются с диагностическим подходом, применённым в настоящем исследовании. Миопатический паттерн в сочетании с прогрессирующей мышечной слабостью ориентирует поиск в сторону ПМД и других первичных мышечных заболеваний. Нейрогенные изменения требуют оценки возможного поражения периферических нервов или двигательных нейронов. При признаках нарушения нервно-мышечной передачи необходимо рассматривать соответствующие наследственные формы. Возраст дебюта, распределение слабости, темп прогрессирования и семейный анамнез оцениваются в совокупности, поскольку каждый из этих признаков по отдельности не позволяет надёжно разграничить все формы ННМЗ [169, 259, 264].

Биохимическое обследование дополняет клиническую и электрофизиологическую оценку. В нашей когорте выраженное повышение КФК чаще встречалось при ПМД: его зарегистрировали у 60 из 90 пациентов (66,6%). При НМСН повышение КФК отмечалось реже, а при СМА, Мс и НМ выраженное увеличение показателя не было характерным. Для ЛДГ наблюдалась сходная направленность различий. Однако исследование не включало отдельный анализ зависимости уровней КФК и ЛДГ от конкретных генов. Поэтому эти показатели можно использовать для характеристики мышечного повреждения, но нельзя на основании полученных данных связывать их уровень с определённым генетическим вариантом.

Практическое значение имеет именно сочетание биохимических показателей с клиническими и электрофизиологическими результатами. Выраженное повышение КФК при прогрессирующей мышечной слабости поддерживает предположение о преимущественно мышечном поражении. Нормальный или умеренно изменённый показатель сам по себе не исключает ННМЗ. КФК и ЛДГ также не позволяют разграничить все формы ПМД или определить генетическую

причину заболевания. Их роль заключается в уточнении фенотипа и обосновании дальнейшего диагностического поиска [20, 21, 30, 75].

Молекулярно-генетическое исследование завершает первичную проверку диагностической гипотезы, но его результаты требуют клинической интерпретации. Выбор технологии зависит от предполагаемой нозологии и типа возможного генетического изменения. MLPA помогает выявлять делеции и дупликации определённых участков генома; NGS и WES расширяют поиск вариантов в нескольких генах или по всему экзому. Ни один метод не выявляет одинаково надёжно все виды генетических изменений, поэтому отрицательный результат необходимо оценивать с учётом технических возможностей проведённого исследования [27, 30, 75, 82, 87].

Результативность расширенного секвенирования зависит от того, насколько его выбор обоснован клиническими данными. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что «диагностическая рентабельность» полноэкзомного или полногеномного секвенирования «во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача» [75, с. 282]. Если первоначальное обследование не выявило причину заболевания, анализ можно расширить с учётом спектра предполагаемых генетических изменений и возможностей используемой технологии. Назначение более широкого исследования без оценки фенотипа не гарантирует установления этиологии.

В исследовании НМСН О. А. Щагина и соавт. сообщают: «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12], а так же авторы отмечают «Ещё у 16 % были обнаружены кандидатные варианты, патогенность которых нуждалась в дополнительном подтверждении» [82, с. 12]. Эти проценты относятся к опубликованному исследованию, а не к нашей когорте. Они показывают, что расширенное секвенирование повышает

диагностические возможности, но не всегда обеспечивает окончательную молекулярную верификацию.

При поиске структурных изменений необходимо учитывать возможности метода, применённого лабораторией. О. А. Щагина и соавт. указывают на значение выявления «крупной дупликации региона 17p11.2» [82, с. 12]. Отрицательный результат WES не всегда исключает изменение числа копий генетического материала, если использованный алгоритм не обеспечивает его надёжного выявления. Поэтому объём дополнительных исследований следует определять по предполагаемому механизму заболевания и характеристикам выполненного анализа [27, 82, 87].

После обнаружения генетического варианта врач должен проверить, соответствует ли он фенотипу и семейным данным. Если молекулярный результат объясняет характерные клинические проявления и согласуется с предполагаемым типом наследования, он укрепляет этиологический диагноз. При этом О. А. Щагина и соавт. подчёркивают: «Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 12]. Это положение подчёркивает, что обнаружение генетического изменения само по себе ещё не доказывает его причинную роль в развитии заболевания.

Если соответствия между генетическими данными, клинической картиной и семейным анамнезом нет, необходимо повторно оценить исходную диагностическую гипотезу, классификацию заболевания, полноту молекулярного исследования и возможность другой генетической причины. Вариант с неопределённой клинической значимостью не следует считать доказанной причиной заболевания только по факту его обнаружения. Для уточнения его роли могут потребоваться анализ сегрегации в семье, дополнительные молекулярно-генетические исследования и пересмотр классификации варианта с учётом накопленных клинических и лабораторных данных [75, 82, 87].

Для практического здравоохранения РТ предложенная диагностическая последовательность важна при планировании маршрута пациента. Обследование целесообразно начинать с клинической оценки и сбора семейного анамнеза, затем уточнять фенотип с помощью доступных лабораторных и электрофизиологических методов. После этого врач выбирает направленное или расширенное молекулярно-генетическое исследование. Если полученный результат не объясняет клинические проявления, маршрут должен предусматривать дополнительную экспертную оценку, а не завершаться формальным заключением лаборатории.

При различной доступности специализированных исследований поэтапный диагностический подход позволяет рациональнее использовать медицинские ресурсы. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282], что обосновывает необходимость сочетания клинической оценки с дополнительными исследованиями.

На первом уровне важны распознавание признаков наследственной патологии, сбор семейного анамнеза, неврологическое обследование и ЭНМГ. При сложных случаях и несоответствии клинических и молекулярных данных необходима экспертная интерпретация. О. А. Щагина и соавт. указывают: «Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 12]. Поэтому результаты генетического исследования следует сопоставлять с клиническими, электрофизиологическими и семейными данными.

Молекулярная верификация меняет и содержание медико-генетического консультирования. Установленная генетическая причина позволяет обсуждать семейный риск с учётом конкретного типа наследования и результатов обследования. При наличии показаний врач может предложить обследование родственникам, чтобы уточнить сегрегацию варианта и определить, кому из членов семьи требуется дальнейшее наблюдение. В то же время оценка риска должна

опираться на конкретный генетический результат и семейную историю, а не только на диагноз у одного пациента [33, 75, 87].

Ранняя диагностика ННМЗ помогает своевременно определить объём наблюдения с учётом особенностей конкретной нозологической формы. D. Duan и соавт. указывают, что «разработаны рекомендации по междисциплинарному ведению пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, охватывающие установление генетического диагноза и ведение различных проявлений заболевания» [145, с. 101]. Этот подход обосновывает необходимость оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также ортопедических и других нарушений по клиническим показаниям. Генетический диагноз помогает определить потенциальные риски и состав специалистов, участвующих в наблюдении, однако программу обследования необходимо адаптировать к состоянию конкретного пациента.

Для систематизации данных о пациентах с ННМЗ в Республике Таджикистан целесообразно создать единую базу, включающую клинические, семейные, электрофизиологические, биохимические и молекулярно-генетические сведения. С. А. Стерликов и соавт. подчёркивают необходимость разработки «единых критериев диагноза» [69, с. 1170].

База позволит сопоставлять наблюдения и выявлять пробелы в обследовании. О. А. Щагина и соавт. отмечают, что «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 12]. Поэтому необходимо предусмотреть обновление результатов исследований и защиту персональных данных.

Национальный регистр пациентов с ННМЗ мог бы стать следующим этапом организации клинико-молекулярного наблюдения. Он создавал бы основу для анализа структуры зарегистрированных случаев, изучения естественного течения отдельных нозологических форм и проведения многоцентровых исследований. При

этом регистр клинических случаев сам по себе не обеспечит точной оценки популяционной распространённости заболеваний: для этого потребуется отдельный эпидемиологический дизайн. Необходимость расширения региональных данных согласуется с наблюдением Р. Кайыржанова и соавт. о том, что «многие семьи остаются без окончательного диагноза» [188, с. 2582].

Результаты настоящего исследования имеют ограничения, которые необходимо учитывать при их практическом использовании. Обследованная группа представляет клиническую когорту из 200 пациентов, а не популяционную выборку, предназначенную для расчёта распространённости ННМЗ. Поэтому соотношение нозологических форм и выявленных вариантов характеризует изученную группу и не должно напрямую переноситься на всё население РТ. Для оценки региональной структуры наследственной патологии нужны более широкие исследования с участием медицинских учреждений из разных регионов, едиными критериями включения и сопоставимыми методами диагностики [61, 188].

Развитие диагностической системы зависит и от подготовки специалистов. Врачам необходимо уметь распознавать основные клинические паттерны, оценивать семейный анамнез, понимать возможности ЭНМГ и лабораторных методов, а также интерпретировать генетические результаты с учётом их доказательности. О. А. Щагина и соавт. обращают внимание, что выявленные при экзомном секвенировании варианты нередко требуют дополнительной оценки: «для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы» [82, с. 26]. Поэтому развитие молекулярной диагностики должно сопровождаться подготовкой неврологов, врачей функциональной диагностики и специалистов по медицинской генетике.

Для пациентов с ННМЗ в РТ перспективна междисциплинарная модель помощи. Невролог координирует клинический маршрут, специалист по медицинской генетике оценивает семейные и молекулярные данные, а врач

функциональной диагностики уточняет характер поражения. Состав команды определяют нозологическая форма, возраст пациента, клинические проявления и риск системных осложнений. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают, что «начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282], что обосновывает необходимость комплексной клинической оценки.

Дальнейшие исследования в РТ должны расширять клиническую и молекулярную базу, уточнять генотип-фенотипические взаимосвязи и обеспечивать систематическую регистрацию результатов обследования. Р. А. Рахмонов и Т. В. Мадаминова сообщали: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей» [61, с. 94]. Современные международные исследования также указывают на недостаточную представленность отдельных популяций: Р. Кайыржанов и соавт. пишут, что «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Авторы также обращают внимание на трудности интерпретации генетических вариантов, обусловленные неполнотой популяционных баз данных.

Для повышения сопоставимости результатов необходимы единые клинические формы, стандартизированное описание фенотипа и систематическая регистрация молекулярных находок. Как отмечают Е. А. Фонова и соавт., «алгоритмизация молекулярной диагностики основана на последовательном анализе» [75, с. 282]. Сотрудничество с международными центрами может способствовать сопоставлению данных пациентов из РТ с опубликованными клиническими и геномными ресурсами и уточнению значения редких генетических вариантов [87, 188].

Предложенная клинико-молекулярная концепция объединяет два уровня работы. Первый индивидуальная диагностика, при которой врач сопоставляет фенотип, семейный анамнез, ЭНМГ, биохимические показатели и молекулярные результаты. Второй организация помощи: маршрутизация пациентов, медико-

генетическое консультирование, междисциплинарное наблюдение, подготовка специалистов и систематизация клинических данных.

Для обследованной когорты такая модель соответствует фактическому распределению диагностических результатов: при ПМД преобладал миопатический паттерн, при НМСН нейрогенный, при СМА молекулярное исследование выявило общую для всех 11 пациентов делецию экзона 7 SMN1, а при ПМД наиболее выраженное повышение КФК наблюдалось у 60 из 90 пациентов. При этом ни один из этих признаков не заменяет остальные этапы диагностики. Клиническая оценка направляет поиск, ЭНМГ и биохимические исследования уточняют фенотип, а молекулярный анализ устанавливает или уточняет генетическую причину. Если результаты не согласуются, врач должен продолжить диагностический поиск.

Практическое применение этой модели в РТ предполагает последовательную диагностику, рациональный выбор генетических технологий, подготовку специалистов и создание системы учёта клинико-молекулярных данных. Эти направления опираются на результаты обследованной когорты, но требуют дальнейшей организационной и научной разработки, включая региональные исследования и оценку доступности специализированной помощи.

ВЫВОДЫ

Клиническое, генеалогическое, электрофизиологическое, биохимическое и молекулярно-генетическое обследование позволило сделать следующие выводы:

1. У обследованных пациентов таджикской популяции наследственные нервно-мышечные заболевания клинически неоднородны. Нозологические группы различались по возрасту дебюта, распределению двигательного дефицита, характеру начала и прогрессирования болезни, степени функциональных нарушений. В исследование вошли прогрессирующие мышечные дистрофии, наследственные моторно-сенсорные нейропатии, спинальные мышечные атрофии, миотонические синдромы и наследственные нарушения нервно-мышечной передачи. Поскольку отдельные фенотипические признаки перекрываются при разной этиологии, обследование должно быть дифференцированным.

2. В исследованной группе преобладали аутосомно-рецессивные формы ННМЗ, выявлена и семейная агрегация. Анализируя наследование, мы принимали во внимание структуру семьи, региональное происхождение и этногеографические факторы, связанные с клиническим проявлением отдельных форм наследственной патологии. Эти данные подтверждают важность клинико-генеалогического обследования и медико-генетического консультирования семей, особенно когда болезнь повторяется.

3. Диагностически значимо сопоставление неврологического статуса и родословной с результатами ЭНМГ, игольчатой ЭМГ и показателями повреждения мышц. Оно помогает отличить миопатические, нейропатические и синаптические варианты поражения нервно-мышечной системы и выбрать следующий, молекулярно-генетический метод. На основании исследования предложен поэтапный подход к обследованию больных с предполагаемыми ННМЗ.

4. Впервые для обследованной группы пациентов из РТ дана комплексная характеристика молекулярно-генетического спектра ННМЗ. Обнаружены патогенные и вероятно патогенные варианты DMD, SMN1/SMN2, PMP22, CAPN3,

CLCN1, SCN4A и других генов, связанных с изученными нозологиями. Разнообразие выявленных изменений характеризует генетическую неоднородность клинической когорты и представляет материал для дальнейших сравнительных исследований наследственной патологии в Центрально-Азиатском регионе.

5. Установлено разнообразие генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях. Сходный клинический фенотип может быть связан с различными молекулярными причинами; при одном патогенном варианте возможны различия в возрасте дебюта, выраженности двигательных нарушений и темпах прогрессирования. На клинические проявления могут влиять возрастные, генетические, эпигенетические и внешнесредовые факторы. Поэтому для оценки диагноза, прогноза и тактики наблюдения молекулярные результаты необходимо сопоставлять с индивидуальной клинической картиной.

6. Доказано значение молекулярно-генетической верификации как составляющей диагностики ННМЗ. Обнаруженный патогенный вариант следует оценивать совместно с клиническим фенотипом, родословной, электрофизиологическими и лабораторными данными. Такое сопоставление уточняет этиологический диагноз и тип наследования, помогает интерпретировать генотип-фенотипические связи и определить показания к обследованию родственников и дальнейшему наблюдению пациента.

7. Разработана и научно обоснована концепция комплексной клинико-молекулярной диагностики ННМЗ. Она предусматривает последовательную оценку фенотипа, семейного анамнеза, электрофизиологических и биохимических показателей с выбором соответствующего генетического метода и интерпретацией его результата. Концепция предназначена для совершенствования раннего распознавания наследственной патологии, медико-генетического консультирования и индивидуального наблюдения. Ее применение может также послужить научной

основой формирования национального регистра пациентов с ННМЗ и дальнейшего развития специализированной неврологической помощи в РТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты могут учитываться при организации диагностики, медико-генетического консультирования и длительного наблюдения пациентов с ННМЗ в Республике Таджикистан. Основные направления практического применения результатов перечислены ниже.

1. Диагностический алгоритм ННМЗ. В специализированной неврологической практике стоит идти последовательно: клиническое и генеалогическое обследование, ЭНМГ, лабораторные методы, а по показаниям - молекулярно-генетические исследования (MLPA, NGS, WES). При атипичной картине особенно важно проверять, соответствует ли генетическая находка фенотипу. Как предложенная последовательность повлияет на точность и сроки диагностики, нужно оценить после внедрения.

2. Доступность молекулярно-генетической диагностики. Больным с обоснованным подозрением на наследственное нервно-мышечное заболевание нужно по показаниям обеспечить целевое или расширенное генетическое тестирование. Когда этиология подтверждена, решают, нужно ли обследовать родственников, уточняют тип наследования и используют результаты в медико-генетическом консультировании. Раннее молекулярное подтверждение важнее всего при тех нозологиях, для которых есть специфическая терапия.

3. Единые клинические алгоритмы. Медицинским учреждениям РТ стоит согласовать критерии направления пациентов, порядок неврологических, электрофизиологических, биохимических и молекулярных исследований и принципы динамического наблюдения. Стандартизация нужна для того, чтобы

диагностические заключения из разных регионов можно было сопоставлять; насколько она результативна, должна показать оценка внедрения на практике.

4. Медико-генетическое консультирование. Когда молекулярная причина ННМЗ установлена, рекомендуется разобрать родословную и определить, каких родственников нужно обследовать, прежде всего родственников первой степени родства. Что именно обсуждать на консультации, зависит от типа наследования и генетических данных семьи: репродуктивные риски и целесообразность обследования малосимптомных лиц. Носительство необходимо подтверждать лабораторно и грамотно интерпретировать результат.

5. Национальный регистр ННМЗ. Предлагается создать защищенную информационную систему, в которой будут собраны сведения о подтвержденных диагнозах, фенотипах, возрасте дебюта, родословных и генетических вариантах. Такая база поможет вести динамическое наблюдение и анализировать структуру зарегистрированных случаев. Чтобы рассчитывать по ней распространенность заболеваний, понадобятся определенный охват населения и единые критерии регистрации. Регистр пригодится и при планировании помощи, и для новых исследований.

6. Междисциплинарное наблюдение. В ведении больного, в зависимости от нозологической формы и выявленных нарушений, должны участвовать невролог, медицинский генетик и специалист функциональной диагностики, а по показаниям - кардиолог, пульмонолог, ортопед и другие врачи. Это нужно, чтобы оценить двигательные и системные проявления, согласовать диагностическую тактику и составить индивидуальный план наблюдения.

7. Научная и образовательная работа. Результаты диссертации и клинико-молекулярную концепцию можно использовать при подготовке неврологов, медицинских генетиков и специалистов функциональной диагностики, в том числе

в последипломном обучении. Они пригодятся и при подготовке методических пособий, и при разработке национальных клинических рекомендаций, если пройдут необходимую профильную экспертизу.

Эти меры должны улучшить этиологическую диагностику ННМЗ, семейное консультирование и диспансерное наблюдение в РТ. Для их реализации нужно организационное планирование, оценка доступности необходимых методов и последующий контроль диагностических и клинических результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева С. Б. и др. Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 4. - С. 103-112.
2. Артемьева С. Б. и др. Experience with exon 45 skipping therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy [Текст] // Медицинская генетика. - 2024. - Т. 23, № 1. - С. 19-25.
3. Артемьева С. Б. и др. Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА» [Текст] // Медицинский Совет. - 2024. - № 22. - С. 80-86.
4. Анисимова И. В. и др. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов [Текст] // Педиатрическая фармакология. - 2023. - Т. 20, № 5. - С. 427-453.
5. Афонина Я. Г. и др. Дилатационная кардиомиопатия в структуре прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера [Текст] // Российский журнал персонализированной медицины. - 2023. - Т. 3, № 2. - С. 127-138.
6. Айзатулина Д. В. и др. Оценка ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, получающих препарат аталурен в реальной клинической практике [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 1. - С. 53-60.
7. Ахкямова М. А. и др. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 4. - С. 62-73.
8. Ахмадеева Л. Р. и др. Аффективные коморбидности при заболеваниях нервно-мышечной системы: кросс-секционное обсервационное исследование в Республике Башкортостан, Россия [Текст] // West Kazakhstan Medical Journal. - 2021. - № 2 (63). - С. 45-53.

9. Балакирева Е. А. и др. Нутритивная поддержка ребенка со спинальной мышечной атрофией Верднига-Гоффмана [Текст] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65, № 6. - С. 67-78.
10. Бардаков С. Н. и др. Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2022. - Т. 12, № 4. - С. 73-87.
11. Бостанова Ф. М. и др. Нейровизуализация при наследственных нервно-мышечных заболеваниях: обзор литературы и описание клинических случаев [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 3. - С. 47-63.
12. Василенко А. Ф. и др. Случай бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди: современные диагностические возможности [Текст] // Клинический разбор в общей медицине. - 2023. - Т. 4, № 10. - С. 76-82.
13. Влодавец Д. В. и др. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 3. - С. 54-71.
14. Влодавец Д. В. Мишени эпигенетической регуляции при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: патогенетическая и клиническая целесообразность применения миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 3. - С. 38-46.
15. Ворганова К. С. и др. Дилатационная кардиомиопатия: клинические и молекулярно-генетические предпосылки [Текст] // Университетский терапевтический вестник. - 2021. - Т. 3, № 2. - С. 64-72.
16. Воронин С. В. и др. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра [Текст] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. - 2022. - Т. 10, № 4 (38). - С. 34-39.
17. Воронцова Е. О. и др. Мышечная дистрофия, связанная с геном DMD, у женщин [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 3. - С. 81-89.

18. Габбасова Е. Л. и др. Современные подходы к диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2020. - Т. 8, № 3. - С. 333-342.
19. Гасымлы Э. Д. и др. Наследственные нервно-мышечные заболевания: клинико-генетические особенности и современные подходы к диагностике [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 176-185.
20. Гремякова Т. А. и др. Наследственные нервно-мышечные заболевания: современные подходы к диагностике и лечению [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2022. - Т. 12, № 2. - С. 10-18.
21. Гришина Д. А. и др. Наследственные нервно-мышечные заболевания: клиническая диагностика и современные возможности лечения [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 1. - С. 52-67.
22. Дадали Е. Л. и др. Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 47-55.
23. Диль А. В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена SMN1 при спинальной мышечной атрофии 5q [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2022. - Т. 12, № 3. - С. 36-44.
24. Евреинов В. В. и др. Коморбидная патология у детей со спинальной мышечной атрофией II-III типов на фоне приобретенных деформаций костей скелета [Текст] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2022. - Т. 67, № 6. - С. 58-62.
25. Заваденко Н. Н. и др. Л. О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. - 2020. - Т. 1, № 1. - С. 64-72.
26. Зайнитдинова М. И. и др. Генотерапевтические подходы к лечению миодистрофии Дюшенна [Текст] // Гены и клетки. - 2019. - Т. 14, № 4. - С. 6-18.

27. Зинина Е. В. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене DMD в зависимости от методических возможностей лаборатории [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 1. - С. 33-43.
28. Зинина Е. В. и др. Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 3. - С. 24-33.
29. Зюкина Ю. А. и др. Клинический случай болезни Шарко-Мари-Тута, тип 2D [Текст] // Forcipe. - 2022. - Т. 5, № 1. - С. 27-33.
30. Иванова Е. О. и др. Современные подходы к диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2021. - Т. 11, № 3. - С. 51-63.
31. Иллариошкин С. Н. и др. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий [Текст] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1998. - № 10. - С. 55-62.
32. Иллариошкин С. Н. и др. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы [Текст] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 8-15.
33. Иллариошкин С. Н. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии [Текст]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 590 с.
34. Казаков В. М. и др. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 2. Мышечные дистрофии: конечностно-поясные, дистальные, окулофарингеальная и окулофарингодистальная формы [Текст] // Российский неврологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 13-22.
35. Казаков В. М. и др. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 3. Мышечные дистрофии: патогенез, диагностика и лечение [Текст] // Российский неврологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 2. - С. 5-11.

36. Кекеева Т. В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению наследственных нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 4. - С. 56-61.
37. Клочкова О. А. и др. Диагностика и лечение наследственных нервно-мышечных заболеваний в детском возрасте [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2017. - Т. 16, № 4. - С. 326-333.
38. Ковальчук М. О. и др. Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2015. - Т. 5, № 2. - С. 55-58.
39. Кожанова И. В. и др. Наследственные нервно-мышечные заболевания: клинические, генетические и диагностические особенности [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2021. - Т. 11, № 3. - С. 51-63.
40. Колоколова А. М. и др. Наследственные нейропатии: систематизация и диагностика (клинический случай наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1А типа) [Текст] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - Т. 12, № 3. - С. 370-375.
41. Котов С. В. и др. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2019. - Т. 9, № 3. - С. 22-31.
42. Кочергин-Никитский К. С. и др. Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 1. - С. 51-62.
43. Кочергин-Никитский К. С. и др. Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть II: этиотропные подходы [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 2. - С. 44-52.
44. Краева Л. С. и др. Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 3. - С. 102-107.

45. Крейс О. А. и др. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2020. - Т. 10, № 4. - С. 27-37.
46. Кунцевич Г. И. и др. Ультразвуковые характеристики периферических нервов при наследственных моторно-сенсорных невропатиях [Текст] // Неврологический журнал. - 2010. - Т. 15. - С. 25-30.
47. Кузенкова Л. М. и др. Clinical case of management of a patient with Duchenne muscular dystrophy caused by deletion of exons 50-52 of the DMD gene against the background of pathogenetic therapy with viltolarsen [Текст] // L. O. Badalyan Neurological Journal. - 2024. - Т. 5, № 1. - С. 38-44.
48. Кушнир Г. М. и др. Спинальные мышечные атрофии с поздним дебютом: обзор литературы и описание клинического случая [Текст] // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - Т. 20, № 3-1. - С. 42-53.
49. Леонов Г. А. и др. Клинический случай болезни Шарко-Мари-Тута, тип 2 [Текст] // Наука молодых - Eruditio Juvenium. - 2024. - Т. 12, № 2. - С. 264-272.
50. Лобанова А. Н. и др. Случай миопатии Эрба-Рота [Текст] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2018. - Т. 7, № 1. - С. 102-104.
51. Макарова А. В. и др. Результаты применения импульсной осциллометрии для оценки функции дыхания у детей с нейромышечными заболеваниями [Текст] // Медицинский Альянс. - 2025. - Т. 13, № 1. - С. 14-23.
52. Мелентьев П. А. и др. Частная история нейрогенетики: ген swiss cheese и его ортологи [Текст] // Генетика. - 2021. - Т. 57, № 10. - С. 1103-1120.
53. Митьковский В. Г. и др. Спинальная мышечная атрофия. Клинико-генетическое обследование и прогноз у больной, планирующей беременность [Текст] // Клиническая практика. - 2019. - Т. 10, № 1. - С. 94-100.
54. Мкртчян Л. А. и др. Молекулярно-генетические особенности кальпаинопатии [Текст] // Гены и клетки. - 2022. - Т. 17, № 2. - С. 6-13.

55. Москалева П. В. и др. Трудности диагностики дебюта спастической параплегии 11-го типа у ребенка [Текст] // Трудный пациент. - 2019. - Т. 17, № 1-2. - С. 42-48.
56. Муртазина А. Ф. и др. Фенотипическая вариабельность TRPV4-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 2. - С. 42-55.
57. Нужный Е. П. и др. Разнообразие клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с геном RFC1 [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 3. - С. 64-71.
58. Папина Ю. О. и др. Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 4. - С. 10-22.
59. Папина Ю. О. и др. Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 1. - С. 39-52.
60. Попов С. В. и др. Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы) [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 3. - С. 33-39.
61. Рахмонов Р. А. и др. Эпидемиология наследственных заболеваний нервной системы в Республике Таджикистан (на примере Гиссарского района) [Текст] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2014. - Т. 8, № 4. - С. 15-18.
62. Резник Е. В. и др. LMNA-кардиомиопатия при мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса [Текст] // Архивъ внутренней медицины. - 2024. - Т. 14, № 5. - С. 381-393.

63. Рушкевич Ю. Н. и др. Методы диагностики болезней экспансии с мышечной слабостью [Текст] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2024. - Т. 14, № 4. - С. 488-497.
64. Савицкая Н. Г. и др. Дебют наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления с невропатии лицевого нерва [Текст] // Медицинская генетика. - 2011. - Т. 10, № 11 (113). - С. 45-48.
65. Савицкая Н. Г. и др. Клинико-электрофизиологический анализ семейных случаев наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления [Текст] // Неврологический вестник. - 2001. - Т. XXXIII, № 3-4. - С. 5-9.
66. Соколов Д. В. и др. Клинический случай поражения сердечно-сосудистой системы у пациентки с болезнью Шарко-Мари-Тута [Текст] // Кардиология. - 2022. - Т. 62, № 5. - С. 67-71.
67. Соколова М. Г. и др. Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии [Текст] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. - Т. 9, № 1. - С. 50-54.
68. Соколова М. Г. и др. К вопросу дифференциальной диагностики мультифокальной моторной невропатии [Текст] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - 2020. - Т. 12, № 1. - С. 89-96.
69. Стерликов С. А. и др. Эпидемиология мышечной дистрофии Дюшенна в Российской Федерации [Текст] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2024. - Т. 32, № S2. - С. 1170-1175.
70. Суслов В. М. и др. Количественная магнитно-резонансная томография как маркер эффективности терапии глюкокортикостероидами у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна [Текст] // Педиатр. - 2019. - Т. 10, № 4. - С. 31-37.

71. Суслов В. М. и др. Динамика течения мышечной дистрофии Дюшенна на фоне приема аталурена и сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 4. - С. 49-55.
72. Сычева А. М. и др. Оптимизация преаналитического этапа обработки материала для проведения гистохимического исследования биоптатов скелетной мышцы в диагностике нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2019. - Т. 9, № 2. - С. 21-29.
73. Тумилович Т. А. и др. Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2024. - Т. 14, № 1. - С. 10-24.
74. Умарова М. К. и др. Некомпактный миокард левого желудочка у детей: клинические проявления и прогноз [Текст] // Российский педиатрический журнал. - 2016. - Т. 19, № 3. - С. 174-182.
75. Фонова Е. А. и др. Современные аспекты и подходы к молекулярной диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний [Текст] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2024. - Т. 28, № 2. - С. 282-292.
76. Царгуш В. А. и др. Сравнение методов T2 MSME и DTI для количественной оценки жировой инфильтрации мышц тазового пояса и нижних конечностей у пациентов с ПКМДR2 [Текст] // Визуализация в медицине. - 2021. - Т. 3, № 3. - С. 13-22.
77. Шаймурзин М. Р. и др. Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста [Текст] // Вестник Авиценны. - 2019. - Т. 21, № 3. - С. 408-414.
78. Шаркова И. В. и др. Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий,

манифестирующих после периода нормального моторного развития [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2023. - Т. 13, № 1. - С. 44-51.

79. Шаркова И. В. и др. Случай псевдодоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене CAPN3 [Текст] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2021. - Т. 15, № 3. - С. 85-91.

80. Шаркова И. В. и др. Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2021. - Т. 11, № 3. - С. 37-44.

81. Шпилюкова Ю. А. и др. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2022. - Т. 12, № 4. - С. 37-45.

82. Щагина О. А. и др. Применение экзомного секвенирования для диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2020. - Т. 10, № 4. - С. 12-26.

83. Щугарева Л. М. и др. Опыт применения препарата онасемноген абепарвовек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена SMN2 в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга [Текст] // Нервно-мышечные болезни. - 2025. - Т. 15, № 2. - С. 10-19.

84. Юсупов Ф. А. и др. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний [Текст] // Бюллетень науки и практики. - 2021. - Т. 7, № 9. - С. 341-353.

85. Яковлев И. А. и др. Пред- и посттранскрипционная модификация генетической информации в программе лечения мышечных дистрофий [Текст] // Гены и клетки. - 2016. - Т. 11, № 2. - С. 42-52.

86. Abati E. и др. Charcot-Marie-Tooth type 2A in vivo models: Current updates [Text] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. - 2024. - Т. 28, № 9. - С. e18293.

87. Abou Tayoun A. N., Krock B., Spinner N. B. Sequencing-based diagnostics for pediatric genetic diseases: progress and potential [Text] // Expert Review of Molecular Diagnostics. - 2016. - Т. 16, № 9. - С. 987-999.

88. Agnese Luglio и др. Hereditary Neuromuscular Disorders in Reproductive Medicine [Text] // Genes. - 2024. - Т. 15, № 11. - С. 1409.
89. Aguti S. и др. Novel Biomarkers for Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD) [Text] // Cells. - 2024. - Т. 13, № 4. - С. 329.
90. Ahmed A. N. и др. Expanding the genetic spectrum of hereditary motor sensory neuropathies in Pakistan [Text] // BMC Neurology. - 2024. - Т. 24, № 1. - С. 394.
91. Akhmedullin R., Supiyev A., Kaiyrzhanov R., Issanov A., Gaipov A., Sarria Santamera A., … Crape B. Burden of Parkinson's disease in Central Asia from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease study [Text] // BMC Neurol. - 2024. - Т. 24, № 1. - DOI:10.1186/s12883 024 03949 w.
92. Al-Khlaiwi T. и др. Electrophysiological and radiological diagnosis of hereditary motor and sensory polyneuropathy [Text] // Journal of Family Medicine and Primary Care. - 2024. - Т. 13, № 6. - С. 2511-2515.
93. Alfaro Paredes K. и др. Miastenia gravis y embarazo: impacto y abordaje [Text] // Revista de Neurología. - 2022. - Т. 75, № 05. - С. 117.
94. Alonso-Pérez J. и др. Clinical and genetic spectrum of a large cohort of patients with δ-sarcoglycan muscular dystrophy [Text] // Brain. - 2021. - Т. 145, № 2. - С. 596-606.
95. Alves C. N. и др. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): the first case described in the Brazilian Amazon [Text] // Einstein (São Paulo). - 2018. - Т. 16, № 2.
96. Andries A., van Walsem M. R., Frich J. C. Self-reported physical activity in people with limb-girdle muscular dystrophy and Charcot-Marie-Tooth disease in Norway [Text] // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2020. - Т. 21, № 1. - С. 235.
97. Andries A., Walsem M. R. van, Frich J. C. Functional Ability and Physical Activity in Hereditary Neuromuscular Diseases [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2022. - Т. 9, № 3. - С. 437-446.
98. Angilletta I., D'Amico A., Pane M. и др. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies [Text] //

International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - T. 24, № 19. - C. 14873-14873.

99. Angelini C., Marozzo R., Pegoraro V. Current and emerging therapies in Becker muscular dystrophy (BMD) [Text] // Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies. - 2019. - T. 38, № 3. - C. 172-179.

100. Angelini C., Rodríguez A. A. Assessment of the quality of life in patients with LGMD. The case of transportinopathy [Text] // Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies. - 2024. - T. 43, № 1. - C. 16-20.

101. Arendt C., Zierz S. Adolph Seeligmüller's contribution to myotonia congenita Thomsen [Text] // Neuromuscular Disorders: NMD. - 2020. - T. 30, № 12. - C. 999-1004.

102. Arendt C., Zierz S. On the Conceptual History of Myotonia Congenita: The Contributions of Julius Thomsen and Adolph Seeligmüller [Text] // Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. - 2022. - T. 90, № 9. - C. 406-415.

103. Arnold W. D., Majithia K. Triumphs, Trials, and Future Considerations in Genetic Therapies for Hereditary Neuromuscular Diseases [Text] // Missouri Medicine. - 2025. - T. 122, № 1. - C. 46-52.

104. Auer Grumbach M. Hereditary sensory neuropathies [Text] // Drugs of Today. - 2004. - T. 40, № 5. - C. 385.

105. Auranen M. и др. CHCHD10 variant p.(Gly66Val) causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease [Text] // Neurology Genetics. - 2015. - T. 1, № 1. - C. e1.

106. Aughey G. N., Cali E., Maroofian R., Zaki M. S., Pagnamenta A. T., Ali Z., … Houlden H. Clinical and genetic characterization of a progressive RBL2 associated neurodevelopmental disorder [Text] // Brain - 2024. - DOI:10.1093/brain/awae363.

107. Babić M. и др. Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy [Text] // Journal of Clinical Medicine. - 2023. - T. 12, № 15. - C. 5060.

108. Bădilă E. и др. Diagnosis of Cardiac Abnormalities in Muscular Dystrophies [Text] // Medicina. - 2021. - T. 57, № 5. - C. 488.

109. Ballouhey O., Bartoli M., Levy N. CRISPR-Cas9 for muscle dystrophies [Text] // Médecine Sciences. - 2020. - T. 36, № 4. - C. 358-366.
110. Bansagi B. и др. Genetic heterogeneity of motor neuropathies [Text] // Neurology. - 2017. - T. 88, № 13. - C. 1226-1234.
111. Bazrafshan S., Zare-Abdollahi D., Nasiri-Ahmadabadi B. и др. Genetic Modifiers of Hereditary Neuromuscular Disorders and Cardiomyopathy [Text] // Cells. - 2021. - T. 10, № 2. - C. 349.
112. Beloribi-Djefaflia S., Attarian S. Treatment of Charcot-Marie-Tooth neuropathies [Text] // Revue Neurologique. - 2023. - T. 179, № 1. - C. 35-48.
113. Bennett C. L., Chance P. F. Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies [Text] // Current Opinion in Neurology. - 2001. - T. 14, № 5. - C. 621-627.
114. Berciano J. и др. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review [Text] // Journal of Neurology. - 2017. - T. 264, № 8. - C. 1655-1677.
115. Binks S., Vincent A., Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update [Text] // Journal of Neurology. - 2015. - T. 263, № 4. - C. 826-834.
116. Bird T. D. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview [Text] [Электронный ресурс]. - URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301532/ (дата обращения: DD.MM.2025).
117. Blaszczyk E., Gröschel J., Schulz-Menger J. Role of CMR Imaging in Diagnostics and Evaluation of Cardiac Involvement in Muscle Dystrophies [Text] // Current Heart Failure Reports. - 2021. - T. 18, № 4. - C. 211-224.
118. Bouman K. и др. Cardiac involvement in two rare neuromuscular diseases: LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy [Text] // Neuromuscular Disorders: NMD. - 2022. - T. 32, № 8. - C. 635-642.
119. Bouman K. и др. Cardiac Involvement in LAMA2-Related Muscular Dystrophy and SELENON-Related Congenital Myopathy: A Case Series [Text] // Journal of

Neuromuscular Diseases. - 2024. - T. 11, № 5. - C. 919-934.

120. Bram De Wel и др. Histopathological correlations and fat replacement imaging patterns in recessive limb-girdle muscular dystrophy type 12 [Text] // Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle. - 2023. - T. 14, № 3. - C. 1468-1481.

121. Buddhe S. и др. Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Pediatrics. - 2018. - T. 142, № Supplement 2. - C. S72-S81.

122. Butchbach M. E. R. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2021. - T. 22, № 15. - C. 7896.

123. Calm E., Lin S. J., Rocca C., Sahin Y., Al Shamsi A., El Chehadeh S., … Saadi N. W. A homozygous MED11 C-terminal variant causes a lethal neurodegenerative disease [Text] // Genet. Med. - 2022. - T. 24, № 8. - C. 1512-1518. - DOI: 10.1016/j.gim.2022.07.013.

124. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease [Text] // The Journal of Clinical Investigation. - 2021. - T. 131, № 4.

125. Cao W. и др. Clinical and molecular genetic characteristics of 24 families of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and literature review [Text] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao. - 2023. - T. 48, № 10. - C. 1572-1582.

126. Cassone M. и др. Genotype-phenotype correlation of F484L mutation in three Italian families with Thomsen myotonia [Text] // Muscle & Nerve. - 2017. - T. 55, № 6. - C.

127. Chawla T. и др. Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1): Clinical Characteristics and Disease Progression in a Large Cohort [Text] // Neurology India. - 2024. - T. 72, № 1. - C. 83-89.

128. Chelban V., Aksnes H., Maroofian R., LaMonica L. C., Seabra L., Siggervêg A., … Houlden H. Biallelic NAA60 variants with impaired N-terminal acetylation capacity cause autosomal recessive primary familial brain calcifications [Text] // *Nat.*

Commun. - 2024. - Т. 15, № 1. - С. 1-11. - DOI: 10.1038/s41467-024-46354-0.

129. Chen L. и др. Literature review of clinical analysis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [Text] // Journal of Neurology. - 2024. - Т. 272, № 1.
130. Chen X. и др. Chart validation of an algorithm for identifying hereditary progressive muscular dystrophy in healthcare claims [Text] // BMC Medical Research Methodology. - 2019. - Т. 19, № 1.
131. Chu M. L., Moran E. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies: Is Treatment on the Horizon? [Text] // Neurotherapeutics. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 849-862.
132. Chudakova D. и др. In Search of Spinal Muscular Atrophy Disease Modifiers [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2024. - Т. 25, № 20. - С. 11210.
133. Chulanova Y., Breier D., Peer D. Delivery of genetic medicines for muscular dystrophies [Text] // Cell Reports Medicine. - 2025. - Т. 6, № 1. - С. 101885.
134. Christensen M. B., Levy A. M., Mohammadi N. A., Niceta M., Kaiyrzhanov R., Dentici M. L., … Tümer Z. Biallelic variants in ZNF142 lead to a syndromic neurodevelopmental disorder [Text] // Clin. Genet. - 2022. - Т. 101, № 4. - С. 450-459. - DOI: 10.1111/cge.14165.
135. Clément G. и др. Spinocerebellar ataxia 27B (SCA27B), a frequent late-onset cerebellar ataxia [Text] // Revue Neurologique. - 2024. - Т. 180, № 5. - С. 410-416.
136. Coote D. J. и др. Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen Disease) [Text] // European Journal of Human Genetics. - 2018. - Т. 26, № 7. - С. 1072-1077.
137. Coppedè F. Special Issue «Genetics and Epigenetics of Neuromuscular Diseases» [Text] // Genes. - 2023. - Т. 14, № 8. - С. 1522.
138. Cornwall K. M. и др. A Qualitative Approach to Health-Related Quality-of-Life in Congenital Muscular Dystrophy [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2018. - Т. 5, № 2. - С. 251-255.
139. D'Ambrosio E. S., Mendell J. R. Evolving Therapeutic Options for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Neurotherapeutics. - 2023. - Т. 20, № 6. -

C. 1669-1681.

140. Danique Beijer, Baets J. The expanding genetic landscape of hereditary motor neuropathies [Text] // Brain. - 2020. - Т. 143, № 12. - С. 3540-3563.

141. Dantas I. и др. Neutral lipid storage disease with myopathy and myotonia associated to pathogenic variants on PNPLA2 and CLCN1 genes: case report [Text] // BMC Neurology. - 2023. - Т. 23, № 1.

142. Darras B. T., Urion D. K., Ghosh P. S. Dystrophinopathies [Text] [Электронный ресурс]. - URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301298/ (дата обращения: DD.MM.2025).

143. Das P., Panigrahi D. Autosomal Recessive Myotonia Congenita in an Adolescent Boy With Novel Mutation: A Case Report With Discussion on Management [Text] // Cureus. - 2024. - Т. 16, № 2. - С. e53981.

144. Doody A. и др. Defining clinical endpoints in limb girdle muscular dystrophy: a GRASP-LGMD study [Text] // BMC Neurology. - 2024. - Т. 24, № 1.

145. Duan D. и др. Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Nature Reviews Disease Primers. - 2021. - Т. 7, № 1. - С. 1-19.

146. Duong T. и др. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2021. - Т. 8, № 6. - С. 939-948.

147. Elangkovan N., Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2021. - Т. 8, № s2. - С. S303-S316.

148. Elaraby N. M. и др. Clinical and molecular characterization of myotonia congenita using whole-exome sequencing in Egyptian patients [Text] // Molecular Biology Reports. - 2024. - Т. 51, № 1. - С. 766.

149. Esteller D. и др. Muscle magnetic resonance imaging of a large cohort of distal hereditary motor neuropathies reveals characteristic features useful for diagnosis [Text] // Neuromuscular Disorders: NMD. - 2023. - Т. 33, № 10. - С. 744-753.

150. Ferbert A., Roth C. Hereditäre Polyneuropathien [Text] // Fortschritte der

Neurologie · Psychiatrie. - 2020. - T. 88, № 03. - C. 198-209.

151. Ferese R. и др. Structural modeling of altered CLCN1 conformation following a novel mutation in a patient affected by autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen disease) [Text] // Archives Italiennes de Biologie. - 2017. - T. 155, № 4. - C. 118-130.

152. Filippi M. Is there room for MR imaging in the assessment of hereditary motor and sensory neuropathies? [Text] // American Journal of Neuroradiology. - 2000. - T. 21, № 10. - C. 1779-1780.

153. Fischer R. и др. A Mixed-Method Study Exploring Patient-Experienced and Caregiver-Reported Benefits and Side Effects of Corticosteroid Use in Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2023. - T. 10, № 4. - C. 593-613.

154. Frasquet M., Sevilla T. Hereditary motor neuropathies [Text] // Current Opinion in Neurology. - 2022. - T. 35, № 5. - C. 562-570.

155. Gagliardi D. и др. MicroRNAs as serum biomarkers in Becker muscular dystrophy [Text] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. - 2022. - T. 26, № 17. - C. 4678-4685.

156. Gandhi S. и др. Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy and the Potential for Mitochondrial Therapeutics to Improve Treatment Response [Text] // Cells. - 2024. - T. 13, № 14. - C. 1168.

157. Gawlik K. I. At the Crossroads of Clinical and Preclinical Research for Muscular Dystrophy-Are We Closer to Effective Treatment for Patients? [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2018. - T. 19, № 5. - C. 1490.

158. Giess D., Erdos J., Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (≥24 mo), risdiplam (≥12 mo) or combination therapies [Text] // European Journal of Paediatric Neurology. - 2024. - T. 51. - C. 84-92.

159. Gilhus N. E. Myasthenia Gravis [Text] // New England Journal of Medicine. -

2016. - Т. 375, № 26. - С. 2570-2581.

160. Gilhus N. E., Verschuuren J. J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [Text] // The Lancet Neurology. - 2015. - Т. 14, № 10. - С. 1023-1036.

161. Gülay Güleç Ceylan и др. High diagnostic yield with algorithmic molecular approach on hereditary neuropathies [Text] // Revista da Associação Médica Brasileira. - 2023. - Т. 69, № 2. - С. 233-239.

162. Habets L. E. и др. Magnetic resonance reveals mitochondrial dysfunction and muscle remodelling in spinal muscular atrophy [Text] // Brain. - 2021. - Т. 145, № 4. - С. 1422-1435.

163. Hameed S., Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy [Text] [Электронный ресурс]. - URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119411/ (дата обращения: 01.06.2025).

164. Hasselberg N. E. и др. Cardiomyopathy in hereditary muscular dystrophies [Text] // Tidsskrift for den Norske Lægeforening. - 2018. - Т. 138, № 1. - DOI:10.4045/tidsskr.16.0683.

165. Hayes L. H., Sadjadi R. Hereditary Neuropathies [Text] // Continuum (Minneapolis). - 2023. - Т. 29, № 5. - С. 1514-1537.

166. He Y. и др. Clinical and genetic characteristics of myotonia congenita in Chinese population [Text] // Channels. - 2024. - Т. 18, № 1.

167. Hehir M. K., Silvestri N. J. Generalized Myasthenia Gravis [Text] // Neurologic Clinics. - 2018. - Т. 36, № 2. - С. 253-260.

168. Hiebeler M. и др. Slowly Progressive Limb-Girdle Weakness and HyperCKemia - LGMD or Anti-HMG-CoAR-Myopathy? [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2022. - Т. 9, № 5. - С. 607-614.

169. High K. A., Roncarolo M. G. Gene Therapy [Text] // New England Journal of Medicine. - 2019. - Т. 381, № 5. - С. 455-464.

170. Hightower R. M., Alexander M. S. Genetic modifiers of Duchenne and

facioscapulohumeral muscular dystrophies [Text] // Muscle & Nerve. - 2017. - Т. 57, № 1. - С. 6-15.

171. Hiramatsu Y. и др. Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes [Text] // Journal of Neurology. - 2022. - Т. 269, № 8. - С. 4129-4140.

172. Ho N. J. и др. Decoding hereditary spastic paraplegia pathogenicity through transcriptomic profiling [Text] // Zoological Research. - 2023. - Т. 44, № 3. - С. 650-662.

173. Hoang T., Regina. A Review of Muscular Dystrophies [Text] // Anesthesia Progress. - 2024. - Т. 71, № 1. - С. 44-52.

174. Holm A. и др. Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases [Text] // RNA Biology. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 594-608.

175. Hsueh H.-W., Huang Y.-C., Liao Y.-C. и др. The diversity of hereditary neuromuscular diseases: Experiences from molecular diagnosis [Text] // Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi. - 2022. - Т. 121, № 12. - С. 2574-2583.

176. ISHIKAWA K. Cardiac Involvement in Progressive Muscular Dystrophy of the Duchenne Type [Text] // Japanese Heart Journal. - 1997. - Т. 38, № 2. - С. 163-180.

177. Jacobs M. B. и др. Assessing Dysferlinopathy Patients Over Three Years With a New Motor Scale [Text] // Annals of Neurology. - 2021. - Т. 89, № 5. - С. 967-978.

178. Jacques D., Dubois T. Thomsen’s Disease and Psychiatric Misdiagnosis: a Case Report [Text] // Psychiatria Danubina. - 2023. - Т. 35, Suppl 2. - С. 415-416.

179. Jennings M. J. и др. Targeted Therapies for Hereditary Peripheral Neuropathies: Systematic Review and Steps Towards a «treatabolome» [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2021. - Т. 8, № 3. - С. 383-400.

180. Jerath N. U., Shy M. E. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis… [Text] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. - 2015. - Т. 1852, № 4. - С. 667-678.

181. Karolina Aragon-Gawinska и др. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening-A Systematic Review [Text] // Genes. - 2023. - Т. 14, № 7. - С. 1377.

182. Karthikeyan P. и др. In a cohort of 961 clinically suspected Duchenne muscular dystrophy patients… [Text] // Molecular Genetics & Genomic Medicine. - 2024. - Т. 12, № 11. - С. e2123.

183. Katsuki S. и др. Lactic acid dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK) isozymes in muscle from neuromuscular diseases [Text] // Proceedings of the Australian Association of Neurologists. - 1968. - Т. 5, № 1. - С. 73-77.

184. Kaiyrzhanov R., Mohammed S. E. M., Maroofian R., Husain R. A., Catania A., Torraco A., … Houlden H. Bi-allelic LETM1 variants perturb mitochondrial ion homeostasis leading to a clinical spectrum with predominant nervous system involvement [Text] // Am. J. Hum. Genet. - 2022. - Т. 109, № 9. - С. 1692-1712. - DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.07.007.

185. Kaiyrzhanov R., Perry L., Rocca C., Zaki M. S., Hosny H., Araujo-Martins Moreno C., … Maroofian R. GGPS1-associated muscular dystrophy with and without hearing loss [Text] // Ann. Clin. Transl. Neurol. - 2022. - Т. 9, № 12. - С. 2341-2352. - DOI: 10.1002/acn3.51633.

186. Kaiyrzhanov R., Rad A., Lin S. J., Bertoli-Avella A., Kallemeijn W. W., Godwin A., … Maroofian R. Bi-allelic ACBD6 variants lead to a neurodevelopmental syndrome with progressive complex movement disorders [Text] // Brain - 2023. - Т. 146, № 12. - С. 5031-5043. - DOI: 10.1093/brain/awad380.

187. Kaiyrzhanov R., Zaki M. S., Lau T., Sen S., Azizimalamiri R., Zamani M., … Maroofian R. Phenotypic continuum of NFU1-related disorders [Text] // Ann. Clin. Transl. Neurol. - 2022. - Т. 9. - С. 908-917. - DOI: 10.1002/acn3.51679.

188. Kaiyrzhanov R., Zharkinbekova N., Guliyeva U., Ganieva M., Tavadyan Z., Gachechiladze T., … Houlden H. Elucidating the genomic basis of rare pediatric neurological diseases in Central Asia and Transcaucasia [Text] // Nat. Genet. - 2024.

- T. 56, № 12. - P. 2582-2584. - DOI: 10.1038/s41588-024-02016-x.

189. Keinath M. C., Prior D. E., Prior T. W. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance [Text] // The Application of Clinical Genetics. - 2021. - T. 14. - C. 11-25.

190. Kekenadze M., Rocca C., Turchetti V., Nagy S., Kvirkvelia N., Vashadze S., … Houlden H. Analysis of C9orf72 repeat expansions in Georgian patients with amyotrophic lateral sclerosis [Text] // F1000Res. - 2024. - T. 12. - DOI: 10.12688/f1000research.138436.2.

191. Kelchtermans J., Mayer O. H. Year in review 2021: Neuromuscular diseases [Text] // Pediatric Pulmonology. - 2022. - T. 58, № 1. - C. 20-25.

192. Klein C. J. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies [Text] // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. - 2020. - T. 26, № 5. - C. 1224-1256.

193. Kovanda A. и др. Evaluation of Optical Genome Mapping in Clinical Genetic Testing of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy [Text] // Genes. - 2023. - T. 14, № 12. - C. 2166.

194. Kramarz C., Rossor A. M. Neurological update: hereditary neuropathies [Text] // Journal of Neurology. - 2022a. - T. 269, № 9. - C. 5187-5191.

195. Kramarz C., Rossor A. M. Neurological update: hereditary neuropathies [Text] // Journal of Neurology. - 2022b. - T. 269, № 9. - C. 5187-5191.

196. Kramer M. и др. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies [Text] // Diagnostics. - 2021. - T. 11, № 2. - C. 211.

197. Kirschner J., Schoser B. Innovative therapeutic approaches for hereditary neuromuscular diseases [Text] // Der Nervenarzt. - 2018. - T. 89, № 10. - C. 1115-1122.

198. Lasa-Elgarresta J. и др. Calcium Mechanisms in Limb-Girdle Muscular Dystrophy with CAPN3 Mutations [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2019. - T. 20, № 18. - C. 4548.

199. Laurie M. C. Kerkhof и др. Therapeutic Strategies for Spinocerebellar Ataxia Type 1 [Text] // Biomolecules. - 2023. - Т. 13, № 5. - С. 788.
200. Leung D. G. Advancements in magnetic resonance imaging-based biomarkers for muscular dystrophy [Text] // Muscle & Nerve. - 2019. - Т. 60, № 4. - С. 347-360.
201. Ling Q. и др. AAV-based in vivo gene therapy for neurological disorders [Text] // Nature Reviews Drug Discovery. - 2023. - Т. 22, № 10. - С. 789-806.
202. Liu X. и др. Spinocerebellar ataxia type 28 in a Chinese pedigree: A case report and literature review [Text] // Medicine. - 2021. - Т. 100, № 50. - С. e28008.
203. Longatelli V. и др. User-centred assistive SystEm for arm Functions in neUromuscuLar subjects (USEFUL): a randomized controlled study [Text] // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. - 2021. - Т. 18, № 1.
204. Lopergolo D. и др. CCDC78: Unveiling the Function of a Novel Gene Associated with Hereditary Myopathy [Text] // Cells. - 2024. - Т. 13, № 17. - С. 1504.
205. López-Cortés A., Echeverría-Garcés G., Ramos-Medina M. J. Molecular Pathogenesis and New Therapeutic Dimensions for Spinal Muscular Atrophy [Text] // Biology. - 2022. - Т. 11, № 6. - С. 894.
206. Lorenzoni P. J. и др. Single-centre experience with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: case series and literature review [Text] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. - 2023. - Т. 81, № 10. - С. 922-933.
207. Luo Z. и др. Hereditary motor and sensory neuropathy with SOD1-mutant: A case report [Text] // Medicine. - 2022. - Т. 101, № 43. - С. e31378.
208. Mansukhani K., Doshi B. Interpretation of electroneuromyographic studies in diseases of neuromuscular junction and myopathies [Text] // Neurology India. - 2008. - Т. 56, № 3. - С. 339.
209. Mantero V. и др. Novel Lys215Asn mutation in an Italian family with Thomsen myotonia [Text] // Neurological Sciences. - 2018. - Т. 39, № 8. - С. 1491-1492.
210. Markovitz R. и др. GARS-related disease in infantile spinal muscular atrophy: Implications for diagnosis and treatment [Text] // American Journal of Medical

Genetics Part A. - 2020. - T. 182, № 5. - C. 1167-1176.

211. Martínez Torre S., Gómez Molinero I., Martínez Girón R. An Update on Myasthenia Gravis [Text] // Semergen. - 2018. - T. 44, № 5. - C. 351-354.

212. McMacken G. и др. Neuromuscular junction involvement in inherited motor neuropathies: genetic heterogeneity and effect of oral salbutamol treatment [Text] // Journal of Neurology. - 2023. - T. 270, № 6. - C. 3112-3119.

213. Megalizzi D. и др. Deciphering the Complexity of FSHD: A Multimodal Approach as a Model for Rare Disorders [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2024. - T. 25, № 20. - C. 10949.

214. Megarbane A. и др. A 20-year Clinical and Genetic Neuromuscular Cohort Analysis in Lebanon: An International Effort [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2022. - T. 9, № 1. - C. 193-210.

215. Mendell J. R. и др. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs [Text] // Molecular Therapy. - 2021. - T. 29, № 2. - C. 464-488.

216. Menekse Oeztuerk и др. Current Biomarker Strategies in Autoimmune Neuromuscular Diseases [Text] // Cells. - 2023. - T. 12, № 20. - C. 2456-2456.

217. Menezes M. P. Advances in the management of Charcot-Marie-Tooth disease in childhood [Text] // Developmental Medicine and Child Neurology. - 2022. - T. 64, № 8. - C. 931-932.

218. Meyyazhagan A., Orlacchio A. Hereditary Spastic Paraplegia: An Update [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2022a. - T. 23, № 3. - C. 1697.

219. Meyyazhagan A., Orlacchio A. Hereditary Spastic Paraplegia: An Update [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2022b. - T. 23, № 3. - C. 1697.

220. Mohan S. и др. Expert panel curation of 31 genes in relation to limb girdle muscular dystrophy [Text] // Annals of Clinical and Translational Neurology. - 2024. - T. 11, № 9. - C. 2268-2276.

221. Moore U. и др. Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy R2 are the same disease [Text] // Neuromuscular Disorders. - 2021. - T. 31, № 4. - C. 265-280.

222. Morales-Rosado J. A. и др. Bi-allelic variants in HMGCR cause an autosomal-recessive progressive limb-girdle muscular dystrophy [Text] // опубликовано 2023. - Т. 110, № 6. - С. 989-997.

223. Morena J., Gupta A., Hoyle J. C. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2019. - Т. 20, № 14. - С. 3419.

224. Morgan J., Partridge T. Skeletal muscle in health and disease [Text] // Disease Models & Mechanisms. - 2020. - Т. 13, № 2.

225. Mukherjee A., Pandey S. Tremor in Spinocerebellar Ataxia: A Scoping Review [Text] // Tremor and Other Hyperkinetic Movements. - 2024. - Т. 14, № 1.

226. Munsat T. Creatine phosphokinase alterations in neuromuscular diseases [Text] // Israel Journal of Medical Sciences. - 1977. - Т. 13, № 2. - С. 93-97.

227. Muranova L. K. и др. Mutations in HspB1 and hereditary neuropathies [Text] // Cell Stress & Chaperones. - 2020. - Т. 25, № 4. - С. 655-665.

228. Nagappa M., Sharma S., Taly A. B. Charcot Marie Tooth [Text] [Электронный ресурс]. URL... (PubMed).

229. Nair A. G. и др. Ocular myasthenia gravis: a review [Text] // Indian Journal of Ophthalmology. - 2014. - Т. 62, № 10. - С. 985-991.

230. Nakamura K., Sekijima Y. Genetic counseling and predictive testing for hereditary neuromuscular diseases [Text] // Rinsho Shinkeigaku. - 2021. - Т. 61, № 9. - С. 588-593.

231. Nakamura Y. и др. A pedigree of myotonia congenita with a novel mutation p.F343C of the CLCN1 gene [Text] // Rinsho Shinkeigaku = Clinical Neurology. - 2024. - Т. 64, № 5. - С. 344-348.

232. Nishio H. и др. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2023a. - Т. 24, № 15. - С. 11939.

233. Nishio H. и др. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of

Diagnosis and Treatment [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2023b. - Т. 24, № 15. - С. 11939.

234. Nishio H. и др. Clinical and Genetic Profiles of 5q- and Non-5q-Spinal Muscular Atrophy Diseases in Pediatric Patients [Text] // Genes. - 2024. - Т. 15, № 10. - С. 1294.

235. O'Hare M., Doughty C. Update on Ocular Myasthenia Gravis [Text] // Seminars in Neurology. - 2019. - Т. 39, № 6. - С. 749-760.

236. Ogbonmide T. и др. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma) [Text] // Cureus. - 2023. - Т. 15, № 3.

237. Okamoto Y., Takashima H. The Current State of Charcot-Marie-Tooth Disease Treatment [Text] // Genes. - 2023. - Т. 14, № 7. - С. 1391-1391.

238. Õunap K. и др. TTN-Related Muscular Dystrophies, LGMD, and TMD, in an Estonian Family Caused by the Finnish Founder Variant [Text] // Neurology. Genetics. - 2024. - Т. 10, № 6. - С. e200199.

239. Paoletti M. и др. Natural history of facioscapulohumeral muscular dystrophy evaluated by multiparametric quantitative MRI: a prospective cohort study [Text] // Journal of Neurology. - 2025. - Т. 272, № 4. - С. 306.

240. Papadopoulos C., Zouvelou V., Papadimas G. K. Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy with early joint contractures and rigid spine [Text] // Acta Myologica. - 2019. - Т. 38, № 1. - С. 25-28.

241. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases [Text] // Current Opinion in Neurology. - 2017. - Т. 30, № 5. - С. 471-480.

242. Pascual-Morena C. и др. Dystrophin Genotype and Risk of Neuropsychiatric Disorders in Dystrophinopathies: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2023. - Т. 10, № 2. - С. 159-172.

243. Pedroso J. L. и др. Movement disorders in hereditary spastic paraplegias [Text] //

Arquivos de Neuro-Psiquiatria. - 2023. - Т. 81. - С. 1000-1007.

244. Peeters K. и др. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT [Text] // Brain: A Journal of Neurology. - 2017. - Т. 140, № 4. - С. 868-877.

245. Pellerin D. и др. Spinocerebellar ataxia 27B: A novel, frequent and potentially treatable ataxia [Text] // Clinical and Translational Medicine (Online). - 2024. - Т. 14, № 1.

246. Pena S. A. и др. Gene therapy for neurological disorders: challenges and recent advancements [Text] // Journal of Drug Targeting. - 2019. - Т. 28, № 2. - С. 1-18.

247. Pérez-Arzola A. A. и др. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy-10. Case report [Text] // Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. - 2025. - Т. 63, № 1. - С. e6447.

248. Peric S. и др. Fatigue in myotonic dystrophy type 1: a seven-year prospective study [Text] // Acta Myologica. - 2019. - Т. 38, № 4. - С. 239-244.

249. Pfeffer G. B., Michalski M. P. Charcot-Marie-Tooth Disease [Text] // Foot and Ankle Clinics. - 2023. - Т. 28, № 4. - С. 857-871.

250. Pisciotta C., Pareyson D. Gene therapy and other novel treatment approaches for Charcot-Marie-Tooth disease [Text] // Neuromuscular Disorders. - 2023. - Т. 33, № 8. - С. 627-635.

251. Politano L., Santorelli F. M. Editorial for the Genetics of Muscular Dystrophies from the Pathogenesis to Gene Therapy Special Issue [Text] // Genes. - 2023. - Т. 14, № 4. - С. 926-926.

252. Portaro S. и др. Clinical, Molecular, and Functional Characterization of CLCN1 Mutations in Three Families with Recessive Myotonia Congenita [Text] // NeuroMolecular Medicine. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 285-296.

253. Portaro S. и др. A case report of recessive myotonia congenita and early onset cognitive impairment [Text] // Medicine. - 2018. - Т. 97, № 22. - С. e10785.

254. Poudel B. H. и др. Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2B (LGMD2B): Diagnosis and Therapeutic Possibilities [Text] // International Journal of Molecular

Sciences. - 2024. - T. 25, № 11. - C. 5572.

255. Previtali S. C. и др. Expanding the spectrum of genes responsible for hereditary motor neuropathies [Text] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. - 2019. - T. 90, № 10. - C. 1171-1179.

256. Pridmore M. и др. Length-dependent MRI of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [Text] // Annals of Clinical and Translational Neurology. - 2020. - T. 7, № 1. - C. 15-25.

257. Prior T. W., Leach M. E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy [Text] [Электронный ресурс]. URL: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301526/.

258. Pulst S. M. Spinocerebellar Ataxia Type 2: A Review and Personal Perspective [Text] // Neurology: Genetics. - 2025. - T. 11, № 1. - C. e200225.

259. Putten M. van и др. Moving neuromuscular disorders research forward: from novel models to clinical studies [Text] // Disease Models & Mechanisms. - 2020. - T. 13, № 2. - C. dmm044370.

260. Qiu Y. и др. Connexin Mutations and Hereditary Diseases [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2022a. - T. 23, № 8. - C. 4255.

261. Qiu Y. и др. Connexin Mutations and Hereditary Diseases [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2022b. - T. 23, № 8. - C. 4255.

262. Quigg K. H. и др. 12-Month progression of motor and functional outcomes in congenital myotonic dystrophy [Text] // Muscle & Nerve. - 2021. - T. 63, № 3. - C. 384-391.

263. Radmard S., Zesiewicz T. A., Kuo S.-H. Evaluation of Cerebellar Ataxic Patients [Text] // Evaluation of Cerebellar Ataxic Patients. - 2023. - T. 41, № 1. - C. 21-44.

264. Raju S., Medarametla S., Boraiah N. Dystonia and Hereditary Motor Sensory Neuropathy 6B Due to SLC25A46 Gene Mutations [Text] // Movement Disorders Clinical Practice. - 2021. - T. 8, № 3. - C. 480-482.

265. Ram S. Global muscular dystrophy research: A 25-year bibliometric perspective [Text] // Neurology India. - 2017. - T. 65, № 5. - C. 993.

266. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies [Text] // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. - 2017. - Т. 23, № 5. - С. 1360-1377.

267. Ranta-aho J., Johari M., Udd B. Current Advance on Distal Myopathy Genetics [Text] // Current Opinion in Neurology. - 2024. - Т. 37, № 5. - С. 515-522.

268. Rao A. и др. Proximal myopathy: causes and associated conditions [Text] // Discoveries. - 2022. - Т. 10, № 4. - С. e160.

269. Record C. J. и др. Whole genome sequencing increases the diagnostic rate in Charcot-Marie-Tooth disease [Text] // Brain. - 2024. - Т. 147, № 9. - С. 3144-3156.

270. Reeves N. D., Orlando G., Brown S. J. Sensory-Motor Mechanisms Increasing Falls Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy [Text] // Medicina. - 2021. - Т. 57, № 5.

271. Reimann J., Kornblum C. Towards Central Nervous System Involvement in Adults with Hereditary Myopathies [Text] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2020. - Т. 7, № 4. - С. 367-393.

272. Reza Maroofian и др. Reticulon 2 deficiency results in an autosomal recessive distal motor neuropathy with lower limb spasticity [Text] // Brain. - 2024. - Т. 147, № 7. - С. 2334-2343.

273. Rossi S., Silvestri G. Fluid Biomarkers of Central Nervous System (CNS) Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - Т. 24, № 3. - С. 2204.

274. Rocca C., Murphy D., Clarkson C., Zanovello M., Gagliardi D., Kaiyrzhanov R., … Tucci A. Analysis of Short Tandem Repeat Expansions in a Cohort of 12 496 Exomes from Patients with Neurological Diseases Reveals Variable Genotyping Rate Dependent on Exome Capture Kits // Genes - 2025. - Т. 16, № 2. - С. 1-12. - DOI:10.3390/genes16020169.

275. Roth A. R., Li J., Dortch R. D. Candidate imaging biomarkers for PMP22-related inherited neuropathies [Text] // Annals of Clinical and Translational Neurology. - 2022. - Т. 9, № 7. - С. 925-935.

276. S. Donkervoort и др. MSTO1 mutations cause mtDNA depletion, manifesting as muscular dystrophy with cerebellar involvement [Text] // Acta Neuropathologica. - 2019. - Т. 138, № 6. - С. 1013-1031.

277. S.C.C. Vincenten и др. Establishing the role of muscle ultrasound as an imaging biomarker in facioscapulohumeral muscular dystrophy [Text] // Neuromuscular Disorders. - 2023. - Т. 33, № 12. - С. 936-944.

278. Saad F. A., Siciliano G., Angelini C. Advances in Dystrophinopathy Diagnosis and Therapy [Text] // Biomolecules. - 2023. - Т. 13, № 9. - С. 1319.

279. Saba S. и др. Demyelination in hereditary sensory neuropathy type-1C [Text] // Annals of Clinical and Translational Neurology. - 2020. - Т. 7, № 9. - С. 1502-1512.

280. Salari N. и др. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis [Text] // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. - 2022. - Т. 17, № 1.

281. Schänzer A. и др. Neuropathologie I: Muskuläre Erkrankungen [Text] // Die Pathologie. - 2022. - Т. 44, № 2. - С. 104-112.

282. Saffari A., Zitzelsberger M., Kölbel H. и др. Gentherapien für neuromuskuläre Erkrankungen [Text] // Der Nervenarzt. - 2019. - Т. 90, № 8. - С. 809-816.

283. Saint-Gerons M., Buch H. V., Berger W. и др. Ophthalmological Manifestations of Hereditary Myopathies [Text] // Journal of Binocular Vision and Ocular Motility. - 2022. - Т. 72, № 1. - С. 4-17.

284. Senderek J. и др. The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly [Text] // Neurology. - 2020. - Т. 95, № 24.

285. Shchagina O. и др. A Family Case of Congenital Myasthenic Syndrome-22 Induced by Different Combinations of Molecular Causes in Siblings [Text] // Genes. - 2020. - Т. 11, № 7. - С. 821.

286. Shy M. E., Garbern J. Y., Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective [Text] // The Lancet Neurology. - 2002. - Т. 1, № 2. - С. 110-118.

287. Sieb J. P. Myasthenia gravis: an update for the clinician [Text] // Clinical & Experimental Immunology. - 2014. - Т. 175, № 3. - С. 408-418.

288. Singh R. S., Agrawal S. P., Dikshit S. K. Study of creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase and transaminases in neuromuscular diseases [Text] // Indian Journal of Pediatrics. - 1973. - Т. 40, № 301. - С. 35-38.

289. Sokolina N. A. Dystrophic myotonia (a clinico-morphologic study) [Text] // Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. - 1976. - Т. 76, № 5. - С. 647-651.

290. Soliani M. и др. Musculoskeletal manifestations in hereditary periodic fever syndromes [Text] // Clinical and Experimental Rheumatology. - 2018. - Т. 36 Suppl 110, № 1. - С. 25-31.

291. Soto-Piña A. E. и др. Specific Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia Type 3: A Systematic Review of Their Potential Uses in Disease Staging and Treatment Assessment [Text] // International Journal of Molecular Sciences. - 2024. - Т. 25, № 15. - С. 8074.

292. Souza L. S. и др. Association of Three Different Mutations in the CLCN1 Gene Modulating the Phenotype in a Consanguineous Family with Myotonia Congenita [Text] // Journal of Molecular Neuroscience. - 2021. - Т. 71, № 11. - С. 2275-2280.

293. Starnes J. R. и др. Rate of Change in Cardiac Magnetic Resonance Imaging Measures Is Associated With Death in Duchenne Muscular Dystrophy [Text] // Journal of the American Heart Association. - 2024. - Т. 13, № 9. - С. e032960.

294. Straub V., Guglieri M. An update on Becker muscular dystrophy [Text] // Current Opinion in Neurology. - 2023. - Т. 36, № 5. - С. 450-454.

295. Sun L. и др. Limb-girdle muscular dystrophy due to GMPPB mutations: A case report and comprehensive literature review [Text] // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. - 2020. - Т. 20, № 2. - С. 275-280.

296. Taghizadeh S. и др. Molecular Diagnosis of Hereditary Neuropathies by Whole Exome Sequencing and Expanding the Phenotype Spectrum [Text] // Archives of

Iranian Medicine. - 2020. - Т. 23, № 7. - С. 426-433.

297. Tang J. и др. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of muscular dystrophy [Text] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. - 2022. - Т. 24, № 11. - С. 1231-1237.

298. Tazir M. и др. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: An update [Text] // Journal of the Neurological Sciences. - 2014. - Т. 347, № 1-2. - С. 14-22.

299. Tazir M., Nouioua S. Distal hereditary motor neuropathies [Text] // Revue Neurologique. - 2024. - Т. 180, № 10. - С. 1031-1036.

300. Tejwani L., Lim J. Pathogenic mechanisms underlying spinocerebellar ataxia type 1 [Text] // Cellular and Molecular Life Sciences. - 2020. - Т. 77, № 20. - С. 4015-4029.

301. Tidball J. G., Welc S. S., Wehling-Henricks M. Immunobiology of Inherited Muscular Dystrophies [Text] // Comprehensive Physiology. - 2018. - Т. 8, № 4. - С. 1313-1356.

302. Tihaya M. S. и др. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: the road to targeted therapies [Text] // Nature Reviews Neurology. - 2023. - Т. 19, № 2. - С. 91-108.

303. Touraine A. Hereditary status of cutaneous atrophy with premature senescence; Rothmund's syndrome, Wernèr's syndrome, Thomson's congenital poikiloderma, Steinert's atrophic myotonia, progeria, acrogeria, etc.; new hereditary chain [Text] // Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. - 1952. - Т. 79, № 4. - С. 446-451.

304. Van de Vondel L. и др. De Novo and Dominantly Inherited SPTAN1 Mutations Cause Spastic Paraplegia and Cerebellar Ataxia [Text] // Movement Disorders. - 2022. - Т. 37, № 6. - С. 1175-1186.

305. Van der Woude D. R., Ruyten T., Bartels B. Reliability of Muscle Strength and Muscle Power Assessments Using Isokinetic Dynamometry in Neuromuscular Diseases: a Systematic Review [Text] // Physical Therapy. - 2022. - Т. 102, № 10.

306. Varma A. и др. A longitudinal study of disease progression in facioscapulohumeral

muscular dystrophy (FSHD) [Text] // Muscle & Nerve. - 2024. - T. 69, № 3. - C. 362-367.

307. Velde N. M. van de и др. Longitudinal Assessment of Creatine Kinase, Creatine/Creatinineratio, and Myostatin as Monitoring Biomarkers in Becker Muscular Dystrophy [Text] // Neurology. - 2023. - T. 100, № 9. - C. e975-e984.

308. Vial C. Interet de l'electroneuromyographie dans le diagnostic et le suivi des myasthenies [Text] // Revue Neurologique. - 2009. - T. 165, № 2. - C. 144-148.

309. Visser M. de. Late-onset myopathies: clinical features and diagnosis [Text] // Acta Myologica. - 2020. - T. 39, № 4. - C. 235-244.

310. Wang L. H. и др. Longitudinal study of MRI and functional outcome measures in facioscapulohumeral muscular dystrophy [Text] // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2021. - T. 22, № 1.

311. Wang X. и др. Clinical and genetic analysis and literature review of children with myotonia congenita due to CLCN1 mutations [Text] // Italian Journal of Pediatrics. - 2025. - T. 51, № 1. - C. 183.

312. Weber F. J. и др. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis [Text] // Muscle & Nerve. - 2022. - T. 66, № 4. - C. 462-470.

313. Willcocks R. J. и др. Clinical importance of changes in magnetic resonance biomarkers for Duchenne muscular dystrophy [Text] // Annals of Clinical and Translational Neurology. - 2023. - T. 11, № 1. - C. 67-78.

314. Wong C.-J. и др. Regional and bilateral MRI and gene signatures in facioscapulohumeral dystrophy: implications for clinical trial design and mechanisms of disease progression [Text] // Human Molecular Genetics. - 2024. - T. 33, № 8. - C. 698-708.

315. Yin Y. и др. COLQ-mutation congenital myasthenic syndrome in late adolescence: Case report and review of the literature [Text] // Heliyon. - 2023. - T. 9, № 9. - C. e19980.

316. Zambon A. A. и др. Molecular mechanisms and therapeutic strategies for neuromuscular diseases [Text] // Cellular and Molecular Life Sciences. - 2024. - Т. 81, № 1.
317. Zhang R. и др. High-throughput screening reveals novel mutations in spinal muscular atrophy patients [Text] // Italian Journal of Pediatrics. - 2020. - Т. 46, № 1. - С. 166.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации при двигательных расстройствах у больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] / Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминова // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 111-115. - УДК 616.8; ББК 57.33; ISSN 0514-2415.

[2-А]. Ганиева М. Т. Случай болезни Маринеску-Шегрена [Текст] / Р.А. Рахмонов, М.Дж. Исокова, Т.В. Мадаминова // Вестник последыипломного образования в сфере здравоохранения РТ. - Душанбе, 2016. - Т. 18, № 3. - С. 86-94. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2414-0252.

[3-А]. Ганиева М. Т., Косимова Д. У., Хошимов Р. А., Исокова М. Дж., Зуурбекова Д. П. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе, 2019. - № 3. - Т. 31. - С. 5-8. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2221-7355.

[4-А]. Ganieva M.T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. PDXK Mutations Polyneuropathy responsive to Pyridoxal 5-Phosphate Supplementation [Text] // ANNALS of Neurology. - London, 2019. - № 2. - Vol. 143. - P. 225-240.

[5-А]. Ganieva M.T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders [Text] // Nature Communications. - London, 2019. - № 3. - Vol. 1. - P. 1-16.

[6-А]. Ganieva M.T., Rauan Kaiyrzhanov et al. Parkinson's disease in Central Asian and Transcaucasian Countries: a review of epidemiology, genetics, clinical characteristics and access to care [Text] // Hindawi, Parkinson’s Disease. - London, 2019. - № 7. - P. 1-6.

[7-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Спастическая атаксия Шарлевуа-Саганэ типа SACS [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 76-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[8-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Адренолейкодистрофия [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 72-75. - УДК 616.053; ББК 57.33; ISSN 2707-9562.

[9-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Вопросы классификации наследственных нейро-мышечных заболеваний [Текст] // Симург. - Душанбе, 2021. - № 3. - Т. 11. - С. 55-66. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[10-А]. Ғаниева М. Т., Асилова Н. Ғ., Қурбонова М. Б., Фирузаи И. Мисолҳои клиникии ташхиси параплегияҳои спастикӣ… [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2022. - № 3. - С. 75-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2616-5252.

[11-А]. Ганиева М. Т. Болезнь Шарко-Мари-Тута: комплексный анализ здоровья, генетических и электрофизиологических аспектов [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[12-А]. Ганиева М. Т. Роль одновременного определения концентрации креатинкиназы и миоглобина в сыворотке крови… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[13-А]. Ганизода М. Т. Клиническая оценка спинальной мышечной атрофии на основе шкальных методов анализа двигательных функций… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 101-105. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[14-А]. Ганиева М. Т. Мульфокальная моторная нейропатия как мимика бокового амиотрофического склероза… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 105-109. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[15-А]. Ғаниева М. Т., Раҳмонов Р. А., Исоқова М. Ҷ., Мадаминова Т.В. Оқибати издивоҷи хун. Аз нигоҳи илми муосир [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 61-63. - УДК 616.8; ББК 57.3.

[16-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Зуурбекова Д. П. Наследственные заболевания нервной системы - актуальная проблема здравоохранения Таджикистана [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 67-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2019. - С. 79.

[17-А]. Ганиева М. Т., Хошимов Р. А., Косимова Д. Г., Исоева М. Б. Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2019. - № 1. - С. 5.

[18-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Наследственные мышечные дистрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 60.

[19-А]. Ганиева М. Т., Тоджиддинов Т. Б., Исокова М. Дж. Липоидный протеиноз Урбаха-Вите [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 62.

[20-А]. Зуурбекова Д. П., Ганиева М. Т., Холматова Г. К. Аутосомно-рецессивный тип спастической параплегии (SPG-65) [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 88.

[21-А]. Мадаминова Т. В., Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 139.

[22-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Баҳои самаранокии муолиҷаи беморони мубталои мушакбеҳолии қозиби Дюшен бо маводи преднизолон [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 79.

[23-А]. Ганиева М. Т., Фирузаи И., Назарова М. Б. Спастические параплегии: диагностика и молекулярно-генетическое обследование [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 69-ой конференции (17 ноября 2021 г.). - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 467.

[24-А]. Фирузаи И., Ганиева М. Т., Назарова М. Б. Воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей: принципы диагностики и терапии [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 69-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 540.

[25-А]. Ганиева М. Т., Хайдарова У. З., Асилова Н. Г. Спинальная мышечная амиотрофия (мономелическая амиотрофия) [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 49.

[26-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Наследственный спастический парапарез: реальный опыт амбулаторной клиники неврологии [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 53.

[27-А]. Ганиева М. Т., Миркосимова М. Н. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 71-й конференции…. - Душанбе, 2023. - С. 568.

Монография

[28-А]. Ганизода М. Т. Наследственные заболевания нервной системы в таджикской популяции - наследственные нейромышечные заболевания: монография / М. Т. Ганизода М. Т., Исрофилзода М.О., Зарифи Н.А., Асилова Н.Г., Курбанова М.Н.; Гос. образоват. учреждение Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2025. - 209 с. - УДК 616.8-009.1-053.1-08; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8.

Учебное пособие

[29-А]. Ганиева, М. Т. Наследственные нейромышечные заболевания: учебное пособие / М. Т. Ганиева; Гос. образоват. учреждение «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2021. - 95 с. - УДК 616.74; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8. - Решение учебно-методического совета ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» от 31.03.2021, № 7.

[30-А]. Ғаниева, М. Т. Бемориҳои ирсии асабию мушакӣ: дастурамали методӣ / М. Т. Ғаниева, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». - Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2019. - 43 с. - УДК 616.74; ББК 56.12; ISBN 978-5-98811-382-9. - Қарори Шӯрои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 21.05.2019, № 9.

[31-А]. Ғаниева, М. Т. Алоими Гийена-Барре: коркарди методӣ / М. Т. Ғаниева, Р. А. Раҳмонов, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». - Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2017. - 19 с. - УДК 616.833; ББК 56.12; ISBN 978-5-98322-783-5. - Қарори Шӯрои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 30.11.2017, № 3.

Рационализаторские предложения

[32-А]. Ганиева, М. Т. Способ применения плазмофереза при комплексном лечении дизиммунных полинейропатий: рационализаторское предложение / М. Т. Ганиева, И. Фирузаи, М. Б. Исаева. - № 3448/R836; выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», 2022.

[33-А]. Ганиева, М. Т. Применение высоких доз иммуноглобулина при дизиммунных полинейропатиях: рационализаторское предложение / М. Т. Ганиева, И. Фирузаи, М. О. Исрофилов. - № 3449/R837; выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», 2022.

[34-А]. Ганиева М.Т. Внедрение современных технологий в диагностику и лечение наследственных нейромышечных заболеваний [Текст]: рационализаторское предложение / М. О. Исрофилов, М. Т. Ганиева, Н. А. Зарифи. - Душанбе, 2024. - № 3607/R-1095. - Выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

[35-А]. Ганиева М.Т. Способ создания интегративных программ по управлению наследственными нейромышечными заболеваниями [Текст]: рационализаторское предложение / М. О. Исрофилов, М. Т. Ганиева, Н. А. Зарифи. - Душанбе, 2024. - № 3608/R-1096. - Выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

ПРИЛОЖЕНИЯ

MRC-шкала для оценки мышечной силы

Разработана: Medical Research Council (Великобритания). Год создания: первоначально в 1943 году, затем стандартизирована в 1976 году

Балл	Описание силы мышц
0	Полный паралич - отсутствие мышечных сокращений (ни произвольных, ни рефлекторных)
1	Следы движения - видны отдельные подёргивания мышц, но без движения конечности
2	Движение возможно при устранении силы тяжести (например, по горизонтали на плоскости)
3	Полное движение против силы тяжести, но без сопротивления
4	Движение против умеренного сопротивления (может удержать сопротивление врача)
5	Нормальная сила - полное движение против полного сопротивления

Особенности применения: силу оценивают отдельно для каждой мышцы либо симметричных мышечных групп (например, двуглавой мышцы плеча, четырёхглавой мышцы бедра). Шкалу используют при клинической оценке периферических, спинальных и центральных параличей. Определение мышечной силы может входить в стандартные неврологические обследования, включая ALSFRS, NSAD и Manual Muscle Testing (MMT).

Шкала Бартел (Barthel Index)

Разработана: Mahoney & Barthel, 1965 (Johns Hopkins University)

№	Активность	Оценка	Баллы
1	Кормление	Полностью самостоятельно - 10 Частичная помощь Полная помощь	10 5 0
2	Купание	Самостоятельно - 5 Помощь	5 0
3	Одевание	Самостоятельно - 10	10

		Частичная помощь Полная помощь	5 0
4	Гигиена	Самостоятельно - 5 Помощь	5 0
5	Использование туалета	Самостоятельно - 10 Частичная помощь Полная помощь	10 5 0
6	Передвижение на кресле-каталке	Самостоятельно - 15 Помощь	15 0
7	Ходьба по комнате и коридору	Самостоятельно - 15 Помощь	15 0
8	Подъем и спуск по лестнице	Самостоятельно - 10 Помощь	10 0
9	Контроль мочеиспускания	Полный контроль - 10 Частичная инконтиненция Полная инконтиненция	10 5 0
10	Контроль дефекации	Полный контроль - 10 Частичная инконтиненция Полная инконтиненция	10 5 0

Интерпретация: 0-20 - полная зависимость; 21-60 - выраженная зависимость; 61-90 - умеренная зависимость; 91-99 - минимальная зависимость; 100 - полная независимость.