

больницы” в гендерной структуре больных БАС преобладали женщины, чем мужчины, что соответствовало значениям 67,5% и 32,5% пациентов соответственно. Боковой амиотрофический склероз у женщин ЧР происходил в промежутке от 58 до 75 лет (средний возраст – 70,6 лет), а у мужчин – от 58 до 70 лет (средний возраст – 67,4 лет). Было выявлено, что большинство пациентов (72,5%) проживают в сельских местностях, поэтому дебюту их заболевания предшествовало интенсивное физическое перенапряжение организма в результате активного и тяжело труда. Среди всех форм БАС преобладали больные с бульбарной формой (47,5%), а также с шейно– грудной формой (32,5%). У большей части пациентов заболевание было диагностировано на этапе первых симптомов, в ряде наблюдений больные обращались в продромальном периоде. В неврологическом статусе у пациентов чаще выявлялись дизартрия и дисфагия, дисбазия, миоклонус, гипотрофия мышц нижних конечностей.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования были выявлены клинические особенности течения бокового амиотрофического склероза среди жителей Чувашской Республики, которые могут быть использованы в диагностике и лечении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Perivascular cells act as scavengers in the cerebral perivascular spaces and remain distinct from pericytes, microglia and macrophages / S. Kida, P.V. Steart, E.T. Zhang, R.O. Weller // *Acta neuropathologica*. – 1993. – Т. 85. – №. 6. – С. 646-652.
2. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis immunostained with rabbit anti-cystatin C serum / K. Okamoto, S. Hirai, M. Amari [et al.] // *Neuroscience letters*. – 1993. – Т. 162. – №. 1-2. – С. 125-128.
3. Agrin, aquaporin-4, and astrocyte polarity as an important feature of the blood-brain barrier / H. Wolburg, S. Noell, Wolburg [et al.] // *The Neuroscientist*. – 2009. – Т. 15. – №. 2. – С. 180-193.
4. Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue / J.S. Henkel, J.I. Engelhardt, L. Siklós [et al.] // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2004. – Т. 55. – №. 2. – С. 221-235.
5. Fang L., Teuchert M., Huber [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2010. Vol. 294., P. 51–56.
6. Cerebrospinal fluid (CSF) findings in amyotrophic lateral sclerosis / A. Leonardi, G. Abbuzzese, L. Arata [et al.] // *Journal of neurology*. – 1984. – Т. 231. – С. 75-78.

Сведения об авторах

К.П. Орджоникидзе* – студент

М.В. Пешкумова – студент

Е.С. Деомидов – кандидат медицинских наук, доцент

Е.И. Волкова – ординатор

Information about the authors

K.P. Ordzhonikidze – Student

M.V. Peshkumova – Student

E.S. Deomidov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

E.I. Volkova – Postgraduate student

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

konstantin.ord13@gmail.com

УДК: 616.8– 056.7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИСТАЛЬНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ 7 ТИПА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ VWA1

Панова Александра Олеговна¹, Емельянова Светлана Дмитриевна¹, Овсова Ольга Викторовна^{1,2}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГАУЗ СО «Клинико– диагностический центр “Охрана здоровья матери и ребенка”»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Дистальная наследственная моторная нейропатия – группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся изолированным поражением мотонейронов с преобладанием дистальной мышечной слабости и атрофии. Аутосомно– рецессивный подтип 7 (HMNR7) характеризуется повреждением моторных нейронов и прогрессирующей мышечной слабостью, преимущественно в дистальных частях тела и вызван мутациями в гене VWA1, кодирующим белок WARP, который участвует в поддержании структуры

периферических нервов и скелетных мышц. **Цель исследования** – анализ клинического случая дистальной наследственной моторной нейропатии, обусловленной мутацией в гене VWA1. Представлена клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов диагностики и результаты генетического тестирования заболевания. **Материал и методы.** Клинический случай описан на основе анализа медицинской документации пациентки, проходившей обследование и лечение на базе ГАУЗ СО «Клинико– диагностический центр “Охрана здоровья матери и ребенка”». Поиск литературных данных и анализ аналогичных клинических случаев проведены с использованием платформ PubMed и Elibrary.ru. **Результаты.** На основании клинических данных, ЭНМГ и молекулярно– генетического исследования пациентке установлен основной диагноз: дистальная наследственная моторная нейропатия аутосомно– рецессивного типа 7 (AR), вызванная мутацией в гене VWA1. **Выводы.** Ранняя диагностика заболевания затруднена из– за неспецифичности клинических проявлений, что подчеркивает необходимость дальнейшего фенотипирования пациентов. Генетические исследования необходимы для лучшего понимания патогенеза заболевания и разработки более эффективных методов диагностики, лечения и медико– генетического консультирования в отягощенных семьях.

Ключевые слова: дистальная наследственная моторная нейропатия, VWA1, HMNR7, WARP.

A CLINICAL CASE OF DISTAL HEREDITARY MOTOR NEUROPATHY TYPE 7 CAUSED BY A MUTATION IN THE VWA1 GENE

Panova Alexandra Olegovna¹, Emelyanova Svetlana Dmitrievna¹, Ovsova Olga Viktorovna^{1,2}

¹Department of Neurology and Neurosurgery

Ural State Medical University

²Clinical and Diagnostic Center "Maternal and Child Health Protection"

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Distal hereditary motor neuropathy (dHMN) is a group of genetically determined disorders characterized by isolated motor neuron involvement, predominantly affecting distal muscle strength and leading to atrophy. The autosomal recessive subtype 7 (HMNR7) is defined by motor neuron degeneration and progressive muscle weakness, primarily in distal body regions, and is caused by mutations in the VWA1 gene. This gene encodes the WARP protein, which plays a crucial role in maintaining the structural integrity of peripheral nerves and skeletal muscles. **The aim of the study** is to analyze a clinical case of distal hereditary motor neuropathy associated with a VWA1 gene mutation, describing the clinical presentation, laboratory and instrumental diagnostic findings, and results of genetic testing. **Material and methods.** The clinical case was documented based on the medical records of a female patient who underwent examination and treatment at the State Autonomous Healthcare Institution "Clinical and Diagnostic Center for Maternal and Child Health". Literature search and review of similar clinical cases were performed on PubMed and Elibrary.ru. **Results.** Based on clinical data, electromyography, and molecular genetic testing, the patient was diagnosed with autosomal recessive distal hereditary motor neuropathy type 7 (VWA1– related dHMN7). **Conclusions.** Early diagnosis of the disease remains challenging due to nonspecific clinical manifestations, emphasizing the need for further phenotypic characterization of affected individuals. Genetic research is essential for a better understanding of disease pathogenesis and the development of more effective diagnostic, therapeutic, and genetic counseling strategies for at–risk families.

Keywords: distal hereditary motor neuropathy, VWA1, HMNR7, WARP.

ВВЕДЕНИЕ

Дистальная наследственная моторная нейропатия (dHMN) представляет собой группу генетически детерминированных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся изолированным поражением мотонейронов с преобладанием дистальной мышечной слабости и атрофии [1]. Аутосомно– рецессивный подтип 7 (HMNR7, MIM:619216) характеризуется повреждением моторных нейронов и прогрессирующей мышечной слабостью, преимущественно в дистальных частях тела и вызван мутациями в гене VWA1, расположенном на хромосоме 1p36. Ген кодирует белок WARP (the von Willebrand factor A domain– containing protein 1), который, в свою очередь, участвует в поддержании структуры периферических нервов и скелетных мышц [2].

Описан разный возраст дебюта заболевания (от первого до пятого десятилетия). Клинические проявления HMNR7 включают прогрессирующую дистальную и проксимальную мышечную гипотонию. У больных отмечаются сколиоз, поясничный гиперлордоз, сгибательные контрактуры суставов нижних конечностей, деформации стопы по типу *pes equinovarus*, *pes cavus*, контрактуры ахиллова сухожилия, гипорефлексия, затруднение подъема по лестнице, слабость разгибания стопы, атрофии мышц, миалгии, нарушение походки, а также нейрогенные и миопатические изменения, выявляемые при

морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани [3]. Исследования нервной проводимости показывают снижение амплитуды движений, нормальные сенсорные потенциалы [3]. В связи с редкостью данной патологии ее фенотипические характеристики остаются недостаточно изученными, что затрудняет своевременную диагностику и дифференциальную диагностику с другими формами моторной нейропатии и миопатии.

Настоящее исследование представляет клинический случай HMN7, ассоциированной с мутацией VWA1, с анализом клинических проявлений, инструментальных и молекулярно-генетических данных, а также сравнением с ранее описанными наблюдениями.

Цель исследования – анализ клинического случая дистальной наследственной моторной нейропатии, аутосомно-рецессивной 7 типа (HMNR7), обусловленной мутацией в гене VWA1, особенностей клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики и генетического тестирования заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический случай описан на основе медицинской документации пациентки Э., наблюдающейся в отделении медико-генетического консультирования ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр “Охрана здоровья матери и ребенка”». Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной патологии медико-генетического центра «Геномед» методом NGS (массовое параллельное секвенирование) таргетная панель «Большая неврологическая панель», ферментдиагностика на ряд ЛБН в ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова (г.Москва), электронейромиография в МЦ «Нейродианоз» (электромиограф Keurpoint). Поиск литературных данных и анализ аналогичных клинических случаев проведены с использованием платформ PubMed и Elibrary.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ клинического случая пациентки с подтвержденным диагнозом HMNR7. Женщина, 35 лет, впервые в 2024 году была направлена неврологом с места жительства в медико-генетический центр с целью диагностики и для рассмотрения вопроса о присвоении инвалидности. На момент обращения предъявляла жалобы на нарастающую слабость в руках и ногах, чувство онемения и покалывания в области стоп и голеней, выраженные боли в поясничном отделе позвоночника, затруднения ходьбы, невозможность встать на пятки. Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с рождения, так как, со слов родителей, отмечалась задержка статико-моторного развития, не могла ходить до 3-х лет. В 3 года было выполнено хирургическое вмешательство – ахиллопластика на левой нижней конечности, после чего появилась самостоятельная ходьба. В тот же период времени пациентке был поставлен диагноз ДЦП, оформлена инвалидность. В 19 лет со слов пациентки ей был выставлен диагноз невральной амиотрофии Шарко–Мари. Пациентка отмечает, что с раннего детства имела неуклюжую походку, “спотыкалась о свои же ноги”, при физических нагрузках быстро уставала, во время уроков физической культуры в школе испытывала трудности с выполнением некоторых упражнений. Со слов пациентки, состояние постепенно ухудшалось: стала хуже переносить физические нагрузки несмотря на то, что ранее без труда проходила длительные расстояния; появилось сильное чувство тяжести в области голеней обеих ног; отмечает, что с 25 лет появилась боль в пояснице. В 2024 году, после перенесенного ОРВИ, пациентку стала беспокоить интенсивная боль в поясничной области, в связи с чем, она обратилась к терапевту по месту жительства, а затем была направлена к неврологу. Была проведена ЭНМГ нижних конечностей: выявлены данные за переднероговую патологию, дистальная форма спинальной амиотрофии, асимметричное вовлечение дистальной мускулатуры, медленное прогрессирование. По результатам обследования пациентке было рекомендовано обратиться к генетику для уточнения диагноза. Лечение пациентка не получала. Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась 2 ребенком в семье; наследственность не отягощена. Наблюдается по поводу хронического пиелонефрита и хронического цистита. В 18 лет проведена операция – кистэктомия копчика.

На момент осмотра состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное. Положение активное, ограничение движений в ногах за счет вялого парализации нижних

конечностей больше справа. Ходьба по типу степпаж с опорой на наружный отдел стопы. Телосложение правильное, пропорциональное. Нарушение осанки – грудопоясничный сколиоз. Вес – 70 кг, рост – 149,5 см, ИМТ – 31.3. Кожа физиологической окраски, нормальной влажности, без патологических очагов. Визуализируется послеоперационный рубец в области крепления ахиллова сухожилия к пяточной кости и медиальной стороны стопы слева. Подкожно– жировая клетчатка выражена избыточно. Наблюдается деформация обеих стоп по типу *pes equinovarus* (сильнее справа) – высокий свод стопы, молоткообразная деформация пальцев стопы, сгибательные контрактуры локтевых, голеностопных суставов с обеих сторон, ограничение движений в лучезапястных суставах. Амiotрофические изменения нижних конечностей: гипотрофия мышц голени, в области тенара.

В неврологическом статусе: общемозговых, менингеальных симптомов не выявлено. Черепные нервы – без особенностей. Ходьба по типу степпаж с опорой на наружный отдел стопы. Мышечный тонус снижен, преимущественно в дистальных отделах. Мышечная сила: верхние конечности: проксимальные отделы – 4 балла, дистальные отделы предплечья – 4 балла, кисть и пальцы – 3– 4 балла. Нижние конечности: проксимальные отделы – 3 балла, дистальные отделы голени – 3 балла, стопа – 3 балла. Сухожильные рефлексy на верхних конечностях – снижены, симметричные, на нижних – не вызываются. Опора – «полая стопа». Определяется тремор пальцев рук, интенционный тремор при проведении ПНП. В позе Ромберга – устойчива. Чувствительность – гипестезия с нижней трети голени, стопы. При подъеме с пола «положительный» прием Говерса. Тазовые функции не нарушены. Не может встать на пятки.

С учетом клинической картины и данных анамнеза заболевания пациентке был выставлен предварительный диагноз: нервно– мышечное заболевание неуточненного генеза. Дифференциальный диагноз между наследственной моторно– сенсорной нейропатией, спинальной мышечной атрофией. Рекомендовано прохождение ЭНМГ, скрининг на СМА (МГНЦ, г. Москва), на ряд лизосомных болезней накопления: МПС I типа, болезнь Помпе и болезнь Нимана– Пика А/В (МГНЦ, г. Москва). Повторная консультация генетика, невролога КДЦ ОЗМР проведена по результатам инструментально– лабораторных исследований. На ЭНМГ сохраняются данные за дистальную форму спинальной амиотрофии. Асимметричное вовлечение дистальной мускулатуры. В биохимическом анализе крови отмечен умеренно повышенный уровень креатинфосфокиназы – 259 Ед/л (норма <170 Ед/л). По данным анализа наличия экзона 7 генов SMN1\SMN2: делеция экзона 7 гена SMN1 в гомозиготном состоянии не зарегистрирована. Таким образом, диагноз спинальной мышечной атрофии не подтвердился. Скрининг– тест на ЛБН (включая болезнь Помпе): активность измеренных лизосомальных ферментов в пределах референсных значений.

Для уточнения диагноза заболевания пациентке была проведена молекулярно– генетическая диагностика методом NGS (массовое параллельное секвенирование) – таргетная панель «Большая неврологическая» с дальнейшей валидацией выявленного варианта секвенированием по Сэнгеру. У больной выявлен патогенный вариант chr1: 1439326AG> A, c.879delG в гене VWA1 в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания, ассоциированный с дистальной наследственной моторной нейропатией, аутосомно– рецессивной 7 (619216). Таким образом, на основании клинических данных, ЭНМГ и молекулярно– генетического исследования пациентке установлен основной диагноз: дистальная наследственная моторная нейропатия, аутосомно– рецессивная 7 (HMNR7), обусловленная мутацией в гене VWA1.



Рис.1 Клинические проявления дистальной наследственной моторной нейропатии у пациентки Э.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления дистальной наследственной моторной нейропатии 7 типа (HMNR7) имеют значительную вариабельность, что затрудняет раннюю диагностику и дифференциацию с другими формами нейромышечных заболеваний. Представленный случай демонстрирует характерные симптомы, обусловленные мутацией в гене VWA1, и позволяет провести сравнительный анализ с ранее описанными случаями в литературе.

У пациентки заболевание дебютировало в возрасте до трех лет, что укладывается в возрастной диапазон дебюта заболевания по данным исследований, и указывает на характерную раннюю манифестацию данной патологии [3]. Начальные симптомы болезни, выявленные у больной, такие как, мышечная слабость и нарушение походки, коррелирует с клиническими наблюдениями, где большинство пациентов с мутацией VWA1 демонстрировали схожий возраст начала заболевания [3]. Это подтверждает склонность к раннему нейродегенеративному процессу с преимущественным поражением моторных нейронов и прогрессирующей двигательной дисфункцией. Наличие характерных симптомов, таких как дистальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов на верхних конечностях, отсутствие рефлексов на нижних конечностях, контрактуры ахиллова сухожилия, деформации стоп, гипотрофия мышц голени (рис.1) демонстрирует схожесть клинических проявлений пациентки с ранее описанными случаями дистальной наследственной моторной нейропатии 7 типа [4, 5]. Также, стоит отметить, что в когортных исследованиях самостоятельная ходьба была достигнута в среднем в возрасте $1,6 \pm 0,8$ года, при этом в случаях с деформациями стоп наблюдалось заметное отставание [4]. В представленном клиническом случае пациентка смогла начать ходить только в возрасте 3 лет после проведения ахиллопластики, что подтверждает влияние деформаций стоп и контрактуры ахиллова сухожилия на задержку двигательных функций. Данные ЭНМГ у пациентки, указывающие на асимметричное вовлечение дистальной мускулатуры и медленное прогрессирование, соответствуют результатам исследований нервной проводимости, которые показывают наличие двигательной аксональной невропатии [4]. Таким образом, фенотип пациентки совпадает с фенотипом заболевания, ассоциированного с геном VWA1.

ВЫВОДЫ

Ранняя диагностика дистальной наследственной моторной нейропатии, связанной с мутациями в гене VWA1, представляет собой сложную задачу из-за неспецифичности клинических проявлений, которые могут пересекаться с симптомами других наследственных нервно-мышечных заболеваний. Продолжение исследования фенотипов пациентов с мутациями в гене VWA1, вероятно, может оказать значительное влияние на дальнейшее изучение и уточнение клинической картины данного заболевания, а генетические и функциональные исследования необходимы для углубления знаний о патогенезе заболевания. Медленное прогрессирование заболевания и вероятный потенциал лечения на ранних стадиях подчеркивают значимость своевременной диагностики и терапии, что, вероятно, может

существенно повысить качество жизни пациентов и замедлить прогрессирование тяжелых неврологических и мышечных нарушений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Genetic spectrum in a cohort of patients with distal hereditary motor neuropathy / C. Wu, H. Xiang, R. Chen [et al.] – Text: direct // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2022. – Vol. 9, No. 5. – P. 633–643.
2. WARP: A Unique Extracellular Matrix Component of Cartilage, Muscle, and Endothelial Cell Basement Membranes / Fitzgerald J. – Text: direct // *Anatomical Record (Hoboken)*. – 2020. – Vol. 303, No. 6. – P. 1619–1623
3. Autosomal recessive VWA1-related disorder: comprehensive analysis of phenotypic variability and genetic mutations / Nagy S., Pagnamenta A. T., Cali E., [et al.] – Text: direct // *Brain Communications*. – 2024. – Vol. 6, №6., art. fcae377.
4. An ancestral 10–bp repeat expansion in VWA1 causes recessive hereditary motor neuropathy / A.T. Pagnamenta, R. Kaiyrzhanov, Y. Zou [et al.] – Text: direct // *Brain*. 2021. Vol. 144, №2. P. 584–600
5. Современные клиногенетические представления об аутосомнорецессивных наследственных периферических нейропатиях / А. Ф. Муртазина, О. А. Щагина, С. С. Никитин [и др.] – Текст: электронный // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 55– 69.

Сведения об авторах

А.О. Панова* – студент

С.Д. Емельянова – студент

О.В. Овсова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.O. Panova* – Student

S.D. Emelyanova – Student

O.V. Ovsova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Авторы, ответственные за переписку (Corresponding author):**

a.o.panova@yandex.ru, ovsovaolga@gmail.com

УДК 616.831– 005

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ДЕФИЦИТА ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ АТАК В НЕТИПИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Плашкина Варвара Олеговна¹, Городничева Анна Вадимовна¹, Гусев Вадим Венальевич¹, Львова Ольга Александровна^{1,2,3}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Неврологическое отделение

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

³Неврологическое отделение

ГАУЗ СО Детская городская больница №9

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Дислипидемии являются значимым фактором риска острых сердечно–сосудистых заболеваний, в числе которых транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульты. Нарушения липидного обмена могут быть следствием наличия редкого орфанного заболевания – дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). **Цель исследования** – провести оценку встречаемости дислипидемий как фактора риска ДЛКЛ в группе пациентов с тромботическими событиями в нетипичном возрасте. **Материал и методы.** Проведен анализ липидного спектра трех категорий больных: перенесшие ишемический инсульт пациенты от 18 до 45 лет; дети, перенесшие ишемический инсульт; дети после эпизода ТИА. **Результаты.** Частота регистрации гиперлипидемии и дислипидемий у пациентов с дебютом инсульта и ТИА в нетипичном возрасте достигает 37,8%. Комбинации отклонений липидных фракций чаще выявляются у молодых взрослых с ишемическим инсультом. **Выводы.** Отклонения фракций липидного спектра выявляются нередко у пациентов с дебютом инсульта и ТИА в нетипичном возрасте и могут быть расценены как подходящие для проведения второго этапа целевого скрининга для исключения дефицита лизосомной кислой липазы.

Ключевые слова: транзиторные ишемические атаки, инсульт, молодые взрослые, дети, дислипидемии

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH STROKE ONSET AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS ONSET IN CHILDREN AND YOUNG AGE: THE RESULTS OF FIRST STEP SCREENING FOR RISK FACTORS

Plashkina Varvara Olegovna¹, Gorodnicheva Anna Vadimovna¹, Gusev Vadim Venalievich¹, Lvova Olga Alexandrovna^{1,2,3}