

Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией

А.Г.Чучалин¹, Т.О.Амирова^{2,3}, О.Н.Бродская¹ ✉, А.В.Баранова^{4,5}, И.Н.Бутюгина^{6,7}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Клиника «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova»: 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

³ Школа прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge: 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

⁴ Школа системной биологии (SBS), Университет Джорджа Мейсона: 4400 University Dr, 22030, Фэрфакс, Вирджиния, США

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Нейромышечные заболевания нередко сопряжены с целым спектром респираторных осложнений, представляющих для врачей-пульмонологов трудную диагностическую и терапевтическую задачу. **Целью** работы явилось рассмотрение подходов к поиску генетических причин и оказанию респираторной поддержки пациенту с наследственной миопатией на примере клинического наблюдения за мужчиной, у которого немалиновая миопатия (НМ) диагностирована в возрасте старше 50 лет. Представлены алгоритмы диагностики и лечения, позволившие успешно контролировать состояние пациента в течение 4 лет. При секвенировании полного экзема у пациента выявлена НМ — редкая генетически детерминированная патология скелетных мышц. При НМ к жизнеугрожающим состояниям относится синдром дыхательной недостаточности (ДН). Тяжесть и особенности клинического течения значительно различаются в зависимости от конкретных мутаций. Типичное течение НМ характеризуется генерализованной медленно прогрессирующей миопатией, а манифестация ДН может быть спровоцирована сопутствующими заболеваниями. **Заключение.** Особенности течения и подходы к терапии ДН при НМ изучены недостаточно. По данным клинического наблюдения показано, что точный генетический диагноз установлен при секвенировании полного экзема, при этом оценены прогноз и вклад сопутствующих заболеваний в картину болезни. Проведение неинвазивной вентиляции легких способствовало компенсации ДН и разрешению симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: немалиновая миопатия, гиперкапническая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, легочное сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Статья является описанием клинического наблюдения, при этом одобрения этического комитета не требуется. При поступлении в стационар перед проведением всех исследований пациент подписывал все стандартные формы добровольного информированного согласия.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Чучалин А.Г., Амирова Т.О., Бродская О.Н., Баранова А.В., Бутюгина И.Н. Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 279–286. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-279-286

Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline myopathy

Aleksandr G. Chuchalin¹, Tatyana O. Amirova^{2,3}, Olga N. Brodskaya¹ ✉, Ancha V. Baranova^{4,5}, Irina N. Butyugina^{6,7}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Clinic “Laboratoires Reunis, Dr. Amirova”: Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

³ PreventAge Institute: Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

⁴ School of Systems Biology (SBS), George Mason University, Fairfax: Virginia, USA, 4400 University Dr, Fairfax, VA 22030

⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

⁶ State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁷ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Neuromuscular diseases are often associated with a range of respiratory complications, presenting both diagnostic and therapeutic challenges for pulmonologists. **The aim** of this article is to discuss search of genetic causes and means of respiratory support in case of a man who was diagnosed with NM after 50 years of age. The selected diagnostic and treatment algorithms allowed for successful control of the patient's condition for 4 years. Whole exome sequencing identified nemaline myopathy (NM), a rare genetically-determined skeletal muscle pathology. Respiratory failure syndrome is considered a life-threatening condition in NM. The severity and characteristics of the clinical course vary depending on the specific mutations. The typical course of NM is characterized by generalized, slowly progressive myopathy, and the manifestation of respiratory failure may be triggered by comorbidities. **Conclusion.** The course and management of respiratory failure in NM are poorly understood. Whole exome sequencing made it possible to establish genetic diagnosis, evaluate prognosis and the contribution of comorbidities to the patient's condition. Non-invasive ventilation compensated the respiratory failure and resolved the symptoms of right ventricular heart failure.

Key words: nemaline myopathy; hypercapnic respiratory failure; noninvasive ventilation; right heart failure.

Conflict of interests. The authors declared no conflicts of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The article is a description of a clinical case, and the approval of the ethical committee is not required. The patient signed all standard forms of voluntary informed consent upon admission to the hospital, before all tests and investigations.

© Chuchalin A.G. et al., 2023

For citation: Chuchalin A.G., Amirova T.O., Brodskaya O.N., Baranova A.V., Butyugina I.N. Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline myopathy. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 279–286 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-279-286

Нейромышечные заболевания сопряжены с многочисленными респираторными осложнениями, вызывающими диагностические и терапевтические затруднения у врачей-пульмонологов.

Немалиновая миопатия (НМ) относится к редким формам поражения мышечной системы и встречается с частотой примерно 1 : 50 000 [1]. Типичная НМ сопровождается генерализованной мышечной слабостью, вследствие которой пациенты могут испытывать трудности с передвижением, глотанием (дисфагия), самообслуживанием. При физикальном осмотре следует обратить внимание на выявление деформаций стоп, сколиоза, контрактур суставов. В более тяжелых случаях поражаются респираторные мышцы, что является причиной развития дыхательной недостаточности (ДН). В зависимости от степени тяжести клинических проявлений и возраста начала заболевания болезнь классифицируется на 6 фенотипов [2]. Тяжесть клинических проявлений НМ и прогрессирующий характер течения зависят от генетической конструкции пациента и, вероятно, сопутствующих заболеваний.

На сегодняшний день описаны по крайней мере 12 генов, мутации в которых вызывают НМ [2]. Данные гены кодируют структурные белки саркомеров.

Характерная картина отмечается при биопсии у больных НМ. Доля красных мышечных волокон увеличена, в них видны скопления небольших тонких палочек или нитей, которые идентифицируются как немалиновые тельца. Термин НМ происходит от греческого слова “*nema*” (нить), описывающего форму немалиновых телец [3]. Однако биопсия не может служить определяющим критерием диагностики этого заболевания, т. к. описаны пациенты с НМ и отсутствием немалиновых телец [2]. Это связывают с типом и локализацией мутации. Например, немалиновые тельца при мутациях С-конца небулина могут быть не видны, что затрудняет диагностику.

Большинство случаев НМ возникают в результате мутаций в одном из двух генов — небулине (*NEB*) или скелетном α -актине-1 (*ACTA1*) [1, 2]. Мутации в других генах, связанных с НМ, составляют лишь небольшой процент случаев [1, 2]. База данных Между-

народного консорциума немалиновой миопатии (*The International Nemaline Myopathy Consortium Database*) содержит упоминание о более чем 500 пациентах с данной патологией [2].

Несмотря на прогресс в понимании молекулярно-генетических основ этого орфанного заболевания, лекарственные средства для его терапии не разработаны. Однако для прогнозирования течения заболевания и создания лечебного алгоритма чрезвычайно важно установление генетического диагноза.

Целью работы явилось рассмотрение подходов к поиску генетических причин и оказанию респираторной поддержки пациенту с наследственной миопатией на примере клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациент 54 лет находится под наблюдением с 2018 г. по настоящее время. Дебют НМ отмечен в младенческом возрасте.

В декабре 2018 г. больной госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы с жалобами на прогрессирующую одышку. Одышка наблюдалась в покое, усиливалась при физической нагрузке (3 балла по модифицированной шкале одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) и в положении лежа, также беспокоили симметричные отеки стоп и голеней. Важно отметить, что пациент не предъявлял жалоб на дисфагию и затруднение с откашливанием мокроты. Пациент рожден от близкородственного брака и с детства страдает вялым нижним парапарезом, схожие симптомы наблюдаются у родного младшего брата.

Пациент многократно проходил обследования у неврологов и генетиков для определения причины парапареза. Исследованы и не были найдены мутации, отвечающие за моторно-сенсорные нейропатии с рецессивным типом наследования FGD4, SH3TC2, FIG4, GDAP1. Не обнаружены делеции 7–8-го экзонов гена *SMN1*. Исключены некоторые наследственные формы мышечной дистрофии: CAPN3, DMD, EMD, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, TCAP, FKRP, POMT1, ANO5, FKTN, ISPD, LMNA, CAV3, а также болезнь Нимана–Пика.

Несмотря на проведенное генетическое исследование, сформулировать клинический и генетический диагнозы не удавалось.

Качество жизни резко изменилось в январе 2015 г., когда в результате падения с лестницы пациент получил компрессионный перелом Th11–12, в связи с чем длительно соблюдал постельный режим. В этот период возник эпизод одышки и кратковременной потери сознания, пациент был госпитализирован, его состояние расценено врачами как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Диагноз подтвержден по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с контрастированием.

В течение 2015–2016 гг. пациент трижды, с интервалом примерно 4 мес., госпитализировался по месту жительства с диагнозом ТЭЛА, диагноз подтверждался по данным КТ ОГК с контрастированием, трижды проводился селективный тромболизис, при 3-й госпитализации (сентябрь 2016 г.) осуществлена баллонная ангиопластика.

По данным медицинской документации, в сентябре 2016 г. систолическое давление в легочной артерии (ЛА) составляло 80 мм рт. ст. В связи с сохранением и прогрессированием одышки в январе 2017 г. для исключения хронической постромбоэмболической легочной гипертензии пациент госпитализирован в учреждение экспертного уровня — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Однако по результатам ангиопульмонографии обструкция ЛА и ее ветвей исключена, при инвазивном исследовании гемодинамики малого круга кровообращения значимого повышения давления в ЛА (систолическое давление — 35 мм рт. ст., диастолическое — 14 мм рт. ст., среднее — 21 мм рт. ст.) не выявлено. Внимание акцентировано на расширении правого желудочка (ПЖ) и нарушении его систолической функции. Рецидивирующий характер ТЭЛА побудил к проведению исследований на предмет наследственной тромбофилии. По результатам генетического исследования методом полимеразной цепной реакции выявлено несколько полиморфизмов, предрасполагающих к нарушению свертываемости крови.

Фибриноген:

- полиморфизм генов свертывания — гетерозигота FGB (-148 C->T) FGB (-455 G->A);
- нарушения в фолатном цикле — гетерозигота MTHFR (1298 A>C), MTRR (2756 A>G), MTRR (66 A>G);
- нарушение агрегации тромбоцитов — полиморфизм GPIBA (VNTR (A, B, C, D)).

Уровень гомоцистеина — в норме.

Назначено лечение варфарином.

После выписки из референс-центра общее состояние пациента продолжало ухудшаться: прогрессировала одышка, значительно снизилась толерантность к физической нагрузке, наблюдались слабость, головные боли. Позже присоединились отеки голеней.

При поступлении в стационар — состояние средней тяжести, сознание ясное, пациент абсолютно адекватен, способен к самообслуживанию. При осмотре отмечался вялый нижний парапарез, симметричные мягкие отеки голеней и стоп, стигмы дисэмбриогенеза — высокое готическое небо, вытянутое гипомимичное лицо, ретрогнатия. Индекс массы тела — 22 кг / м². Частота дыхания — 20 в минуту, дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Частота сердечных сокращений — 80 в минуту, ритм сердца правильный.

Обращала на себя внимание гипоксемия, усугубляющаяся в горизонтальном положении тела. Сатурация кислородом крови (SpO₂) по данным пульсоксиметрии

в положении сидя — 84 %, в положении лежа — снижалась на 10 % (до 74 %). При исследовании газов артериальной крови и кислотно-основного состояния выявлена хроническая гиперкапническая декомпенсированная ДН (парциальное давление кислорода (PaO₂) в положении сидя — 42 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (PaCO₂) — 74,2 мм рт. ст.). При горизонтальном положении тела отмечено отчетливое усугубление гипоксемии (pH — 7,163; PaCO₂ — 75,3 мм рт. ст.; PaO₂ — 34,2 мм рт. ст.; уровень HCO₃ — 27,4 ммоль / л).

При оценке вентилиционно-диффузионной способности легких обнаружены тяжелые смешанные рестриктивные нарушения — выраженное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), пропорциональное альвеолярному объему, что свидетельствует о преимущественно рестриктивном характере ДН (табл. 1). Однако регистрировалось легкое снижение удельной DL_{CO}, что может отражать как сосудистый компонент, так и коллапс легочной ткани вследствие слабости респираторных мышц.

Таблица 1
Динамика показателей бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких за 3,5 года наблюдения

Table 1
Changes in bodipletismography and pulmonary diffusion capacity parameters over 3.5 years of follow-up

Показатель	Декабрь 2018 г.	Март 2022 г.
ФЖЕЛ, л (%)	1,94 (52,5)	2,00 (55)
ОФВ ₁ , л (%)	1,40 (46,6)	1,43 (49)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	72	62
ЖЕЛ, л (%)	2,00 (52)	2,31 (61)
ОЕЛ, л (%)	3,88 (64,4)	4,18 (69)
DL _{CO} , мл / мин / см рт. ст. (%)	9,79 (38)	14,79 (58)
DL _{CO} / V _A	3,15 (74)	4,22 (101)

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A — альвеолярный объем.

По данным КТ ОГК с контрастированием значительно-го коллабирования легочной ткани не выявлено, но обнаружены низкоплотные нитевидные дефекты наполнения, расцененные рентгенологом как организованные и реканализованные тромбоэмболы (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки с контрастированием

Figure 1. Computed tomography of the chest with contrast



Рис. 2. Ангиография легочных артерий
Figure 2. Pulmonary artery angiography

В процессе диагностики у пациента выполнена ангиопульмонография, по результатам которой на момент обследования наличия обструкции ЛА и ее ветвей не подтвердилось: ствол и ветви ЛА контрастировались на всем протяжении, контуры ровные, контрастирование гомогенное (рис. 2). Признаков артериовенозных шунтов также не выявлено.

По результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования отмечены гипертрофия и дилатация ПЖ, нарушение диастолической и систолической функции ПЖ на фоне нормального давления в ЛА (табл. 2).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии обнаружено варикозное расширение вен нижней трети пищевода 1-й степени. В сыворотке крови отмечалась незначительная билирубинемия, повышение уровня γ -глобулинотрансферазы. По данным ультразвукового исследования брюшной полости печень не изменена: контуры ровные четкие, размеры не увеличены, структура мелкозернистая, однородная, сосудистый рисунок не изменен. Воротная вена не расширена — 9–11 см в диаметре.

По данным стимуляционной электрокардиографии нижних конечностей обнаружены изменения первично-

мышечного типа. Повышения уровня креатинфосфокиназы не отмечено (120 ед. / л).

Таким образом, у пациента с неуточненной миопатией регистрировались гиперкапния с развитием респираторного ацидоза, а сдвиг буферных систем и накопление бикарбонатов свидетельствовали о хронической ситуации, что объясняет хорошую адаптацию пациента к нарушениям газообмена. Необходимо отметить резкое усугубление гипоксемии в горизонтальном положении. Следует подчеркнуть, что у пациента обнаруживались несомненные признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (СН). С учетом крайне высокой вероятности наследственного генеза мышечной патологии у данного пациента, акцент диагностики был сделан на выявлении генетических нарушений. Экстренное назначение респираторной поддержки определялось тяжестью дыхательных нарушений. Природа и патофизиологические основы ДН и СН подлежали дальнейшему изучению и обсуждению.

Геномный анализ. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Дедупликация, рекалибровка и поиск нуклеотидных вариаций выполнялись с помощью GATK4+ *Strelka2*, полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы *SnpSift* (глубина прочтения > 10) и аннотировался с помощью *SnpEff* (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, *PolyPhen2*, *MutationTaster*, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, *ClinVar*, HGMD Professional 2019.4, BRCA Exchange.

Данные NGS-секвенирования позволили поставить генетический и клинический диагноз — НМ. Впервые обнаружена и описана гомозиготная мутация гена *NEB*, кодирующего небулин, — *NEB* (c.24317_24318insTT; p.L8106fs). Нумерация дана по изоформе 4, NM_001271208.1; NP_001258137.1. Данная мутация ранее не была описана. Однако патогенность мутации — сдвиг рамки считывания на С-конце белка — не вызывает сомнений (рис. 3).

Таблица 2
Результаты эхокардиографического исследования

Table 2
Echocardiography results

Показатель	Результат (референсное значение)
ФВЛЖ, %	63 (от 60)
ФУ, %	33 % (≥ 30)
TAPSE, мм	16 (≥ 20)
СДЛА, мм рт. ст.	20–25 (норма)
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	19
Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	< 10
Ствол ЛА, мм	32 (≤ 30)

Примечание: ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФУ — фракция укорочения; TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛА — легочная артерия.

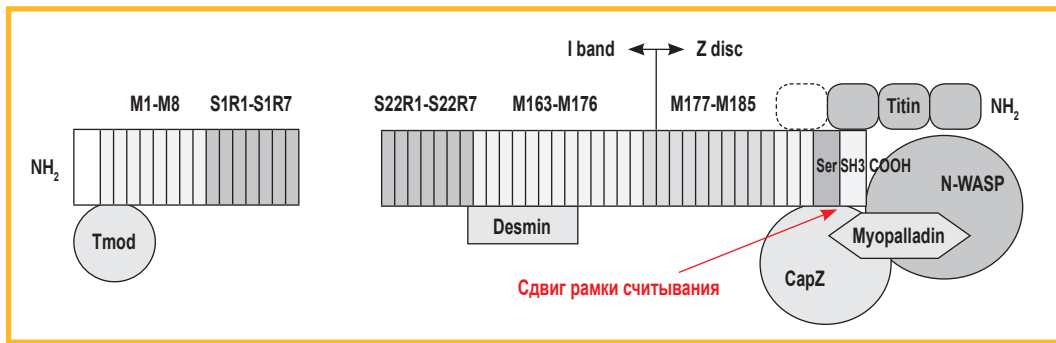


Рис. 3. Сдвиг рамки считывания гена, кодирующего небулин
Figure 3. Frame shift of the nebulin encoding gene

Небулин — актин-связывающий белок, локализуется в тонкой нити саркомеров в скелетных мышцах. Этот гигантский белок (600–900 кДа) связывает до 200 актиновых мономеров. Он регулирует длину тонких нитей во время сборки саркомера и актин-миозиновые взаимодействия, ингибируя активность аденозинтрифосфатазы, чувствительной к кальцию [1]. Две молекулы небулина включены в каждую тонкую нить скелетной мышцы. С-конец небулина закорен в Z-диске и взаимодействует с белком CapZ, покрывающим тонкие филаменты. Затем небулин распространяется вдоль тонкого филамента к центру саркомера. N-конец небулина локализуется близко к остроконечному концу тонкого филамента, оставляя свободными последние 0,1–0,3 мкм тонкого филамента небулина (рис. 4) [4].

Найденная мутация приходится на функциональный домен, определяющий связывание небулина с титином. Мутации С-конца небулина обычно вызывают позднюю прогрессирующую форму миопатии и атрофии. Страдают преимущественно проксимальные мышцы, встречаются дистальные формы. Миопатия наиболее выражена в мышцах лица и шеи, верхней части рук и ног. Также поражаются мышцы, вовлеченные в процесс дыхания. Отмечается гипотония, снижение периостальных рефлексов. Иногда наблюдается сколиоз и контрактуры суставов. У пациентов определяется типичный фенотип — вытянутое гипомимичное лицо, полуткрытый рот, аркообразное небо, ретрогнатия [2, 5, 6].

Прогрессирует заболевание медленно и к выраженной инвалидизации больных не приводит. Активность креатинфосфокиназы не изменена или повышена незначительно. При электромиографии выявляется миопатическая триада: снижение амплитуды и длительности потенциалов действия двигательных единиц; количество двигательных единиц, вовлекающихся при произвольном сокращении, возрастает. Иногда регистрируются единичные потенциалы фибрилляций.

Потеря функциональности С-терминального домена небулина сопровождается ослаблением функции диафрагмы и нарушениями дыхания [6].

В сердечной мышце небулин обнаруживается в небольшом количестве, поэтому его отсутствие, как правило, не проявляется поражением сердца. Однако для поздней прогрессирующей формы миопатии и атрофии, обусловленной мутациями С-конца небулина, возможно развитие кардиомиопатии [7]. Однако основной вклад в развитие правожелудочковой СН при мутациях в гене небулина вносит развитие легочного сердца на фоне ДН [2].

Преимущество полноэкзомного секвенирования состоит в возможности изучить наличие генов-модификаторов фенотипа, в данном случае — мышечной дистрофии.

Также у пациента обнаружен еще один генетический дефект, связанный с нарушением функционирования мышц — мутация гена *TOR1A*, кодирующего Торсин А (с.613T>A, p.F205I), het. *TOR1A* кодирует шапероноподобную AAA-

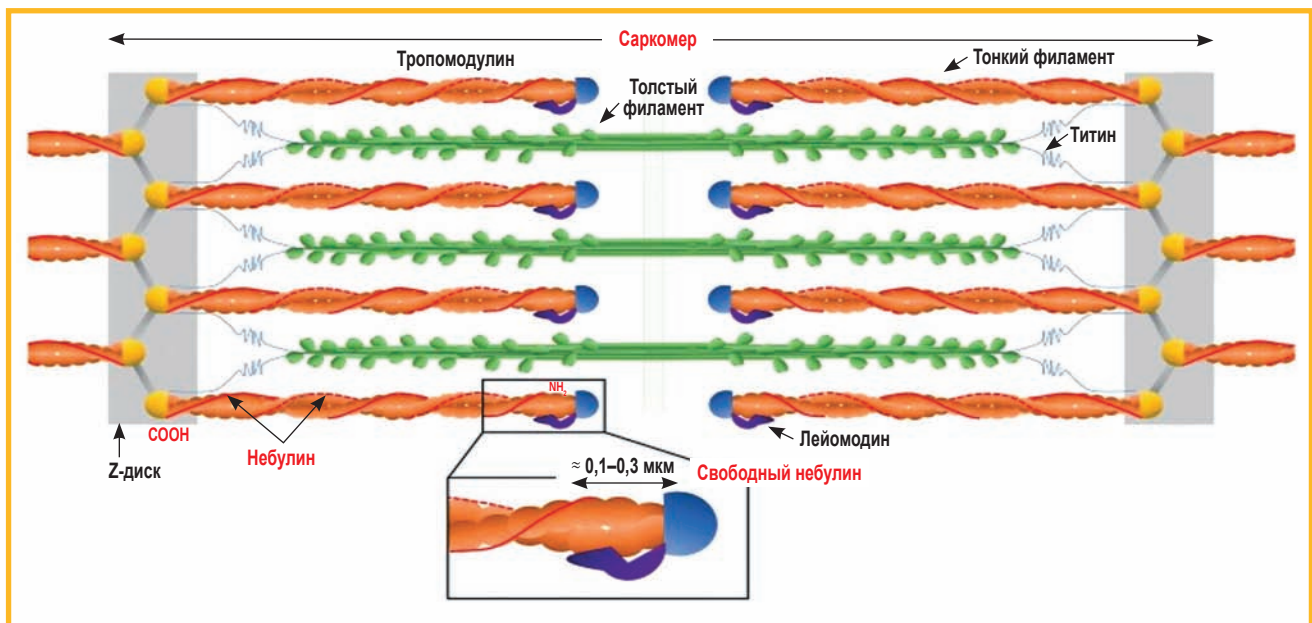


Рис. 4. Небулин в саркомере скелетных мышц ([4] с модификациями)
Figure 4. Nebulin in the skeletal muscle sarcomere (adapted from [4])

Таблица 3
Динамика показателей газов артериальной крови
Table 3
Changes in arterial blood gas values

Показатель	День 0 (декабрь 2018)	День 2	День 4	День 8	Февраль 2019	Октябрь 2019	Март 2022
pH	7,163	7,257	7,246	7,407	7,38	7,36	7,35
PaCO ₂ , мм рт. ст.	75,3	55,5	52,8	44,0	47	49	50
PaO ₂ , мм рт. ст.	34,2	50,0	51,5	64,0	67,6	88,7	80

Примечание: pH – водородный показатель; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; PaO₂ – парциальное давление кислорода.

АТРАЗу. Вариант повреждает эволюционно консервативную область белка Торсин А, что указывает на ее патогенность. Мутированный белок Торсин А неправильно локализуется в клетках и образует тельца включения, а также нарушает функцию эндоплазматического ретикулума. Данная мутация может иметь аутосомно-доминантное наследование [8]. В гетерозиготном состоянии мутация может вносить вклад в спастические состояния.

Ведение пациента. Несмотря на понимание молекулярных основ данного орфанного заболевания, на сегодняшний день лекарства для коррекции дефекта отсутствуют. Поэтому принципы ведения пациента соответствовали общим рекомендациями по ведению пациентов с нейромышечными заболеваниями. Наличие гиперкапнии при нейромышечном заболевании является показанием к проведению респираторной поддержки [9]. Выбор методов респираторной поддержки ограничен неинвазивной вентиляцией легких (НИВЛ) и инвазивной с наложением трахеостомы, т. к. в данном случае дыхательные расстройства носят хронический характер. Очевидно, что инвазивная вентиляция легких и трахеостома ассоциированы с критическим снижением качества жизни. Учитывая отсутствие противопоказаний к НИВЛ (таких как нарушение сознания, наличие большей продукции мокроты и трудностей откашливания, аспираций), несмотря на выраженные нарушения кислотно-основного состояния, инициирована респираторная поддержка в режиме создания двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (*Bilevel Positive Airway Pressure* – BiPAP) [10]. По тяжести нарушений газообмена и выраженности ацидоза НИВЛ начата в первые сутки пребывания в стационаре, что не позволило провести у пациента исследования во время сна.

Вентиляция осуществлялась в режиме BiPAP. Положительное давление в дыхательных путях на вдохе – 22 см вод. ст.; на выдохе – 6 см вод. ст.; скорость – 18 в минуту; инспираторный триггер – 3; экспираторный триггер – 2; минимальное время вдоха – 0,7 с; максимальное время вдоха – 1,0 с. Также проводилась медикаментозная терапия: торагемид 10 мг, эплеренон 25 мг, амплотидин 10 мг, варфарин 5 мг (международное нормализованное отношение – 2–3).

На фоне проводимой терапии показатели газов крови улучшились (табл. 3).

Неинвазивная вентиляция легких продолжалась амбулаторно ≥ 10 ч в сутки, преимущественно в ночное время. Через 2 мес. лечения отмечено улучшение общего состояния, снижение одышки (2 балла по mMRC), исчезновение отеков, улучшение сна, увеличение работоспособности. PaCO₂ сохранялось на приемлемом уровне (47,0 мм рт. ст.); уровень PaO₂ повысился с 64 до 67,6 мм рт. ст. По данным ночной пульсоксиметрии показано, что 96,8 % времени ночного сна SpO₂ составляла 94–100 %; 2,5 % времени – 88–93 %. ЭхоКГ-показатели функции ПЖ изменились: ПЖ

(апикальная позиция) – 46–36 мм; толщина ПЖ – 9–5 мм; систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) увеличилась с 16 до 22 мм. Биохимические показатели функции печени нормализовались.

Еще через 6 мес. самочувствие пациента оставалось хорошим, отеки не беспокоили. Выраженность одышки уменьшилась (1 балл по mMRC). Уровень PaCO₂ сохранялся на приемлемом уровне – 49,0 мм рт. ст.; уровень PaO₂ повысился до 88,7; pH – 7,36. ЭхоКГ-показатели функции ПЖ улучшились (апикальная позиция – 31 мм; толщина ПЖ – до 5 мм; TAPSE увеличился до 26 мм).

Пациент высоко привержен лечению, соблюдает рекомендации. В марте 2022 г. госпитализирован для оценки динамики, за время наблюдения отечный синдром не рецидивировал, сохраняется небольшая гиперкапния (50 мм рт. ст.), нормоксемия – 80 мм рт. ст. ЭхоКГ-показатели состояния ПЖ:

- апикальная позиция – 30 мм;
- толщина ПЖ – до 5;
- TAPSE – 20 мм.

Интересно, что за 3,5 года лечения отмечалось улучшение объемных и показателей DL_{CO} при функциональном исследовании легких (см. табл. 1). При повторном проведении эзофагогастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода не выявлено. При эластометрии ткани печени упругость соответствовала F1 по шкале METAVIR.

Обсуждение

Таким образом, выявлена ранее не описанная мутация гена, кодирующего небулин NEB (с.24317_24318insTT; p.L8106fs). Показано, что в развитие ДН основной вклад вносит наследственная НМ.

Гиперкапническая форма ДН относится к числу жизнеугрожающих синдромов и встречается при гетерогенных заболеваниях, включая не только болезни дыхательной системы, но и нейромышечные патологии и болезни каркаса грудной клетки. Гиперкапническая ДН наблюдается на фоне травм спины, синдрома Гийенна–Барре, мышечных дистрофий, синдрома ожирения-вентиляции. Важный вклад в развитие гиперкапнии при терминальных стадиях заболеваний вносит синдром утомления дыхательных мышц.

Возвращаясь к истории болезни пациента, можно утверждать, что в формировании гиперкапнической формы ДН сыграли роль несколько патогенетических механизмов. Манифестация ДН, опосредованная основным генетическим заболеванием, произошла на фоне травмы и компрессии спинного мозга и дли-

тельной иммобилизации в горизонтальном положении тела, а также рецидивов ТЭЛА.

Гиперкапния у пациента вызвана гиповентиляцией вследствие снижения силы дыхательных мышц. Паттерн частого поверхностного дыхания, присущий подобным пациентам, еще более усугубляет гиперкапнию из-за увеличения суммарного вклада вентиляции «мертвого пространства». Гипоксемия также обусловлена общей гиповентиляцией вследствие увеличения PaCO_2 и реципрокного снижения альвеолярного напряжения кислорода согласно уравнению альвеолярного газа. Возможно, вклад в гипоксемию вносят коллабирование паренхимы легких вследствие опосредованной мышцами рестрикции, и нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения в результате рецидивов ТЭЛА, а выраженность дыхательных расстройств нарастает, т. к. в горизонтальном положении работа диафрагмы не облегчается воздействием земной гравитации [9, 10].

Достаточно редкой клинической ситуацией является наличие легочного сердца в отсутствие легочной гипертензии. Представляется, что правожелудочковая СН сформировалась на фоне рецидивирующих ТЭЛА. В дальнейшем ТЭЛА разрешилась, легочная гипертензия регрессировала, однако функция скомпromетированного наследственной миопатией ПЖ на фоне сохраняющейся гипоксемии и гиперкапнии не восстановилась. Улучшение функции ПЖ в результате длительной НИВЛ означает, что основной вклад в поддержание СН вносили нарушения газообмена. Вовлечение печени и портальная гипертензия, вероятно, были обусловлены застоем в большом кругу кровообращения и оказались обратимыми на фоне корректной терапии и полного отказа от употребления алкоголя.

Сопоставляя течение заболевания у пациента с опубликованными данными литературы, можно заключить, что в представленном случае отмечается типичное течение без значимого прогрессирования поражения мышц с развитием ДН и последующим формированием легочного сердца. По результатам проспективного исследования *K.Amburgey* показано, что респираторная поддержка потребовалась 60 % пациентов, принявшим участие в исследовании ($n = 57$). У 65 % пациентов наблюдалось снижение ФЖЕЛ. При этом за 7 лет наблюдения респираторная поддержка понадобилась только 3 пациентам; никто из уже получающих респираторную поддержку не был от нее отлучен [11].

В обзоре *J.Laitila et al.* [2] подчеркивается важность мониторинга респираторной функции пациента и указывается на потенциальную возможность достаточно острого дебюта ДН. Вследствие медленно прогрессирующей мышечной патологии у пациента продемонстрированы долгосрочные эффекты восстановления вентиляции посредством НИВЛ. Интересным представляется факт увеличения легочных объемов и восстановления DL_{CO} на фоне НИВЛ. Вероятно, при НИВЛ гипоксемия и гиперкапния нивелировались, снизился вклад утомления дыхательных мышц, СН разрешилась, в итоге улучшились функциональные показатели дыхательной системы.

Заключение

В настоящее время поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие заболеваний, часто осуществляется с использованием стандартных методов генотипирования. Однако из-за отрицательного отбора полиморфизмы, вызывающие тяжелые заболевания, в частности редкие болезни, встречаются с малой аллельной частотой и могут быть не идентифицированы. Кроме того, при стандартном подходе не выявляются мутации в генах-модификаторах, способных значительно изменять фенотипическое проявление заболеваний.

Секвенирование полного экзона по сравнению с моногенным анализом дает возможность идентифицировать мутации в генах, не подвергшихся тестированию ранее, ввиду нетипичного клинического проявления. Информация, получаемая при анализе полного экзона, должна стать частью повседневной клинической оценки у пациентов с подозрениями на генетические заболевания с неясным диагнозом.

С клинической точки зрения важно рассматривать возможность развития вентиляционной ДН у пациентов с непрогрессирующими нейромышечными состояниями на фоне интеркуррентных заболеваний. Необходимо проявлять настороженность в отношении усугубления ДН при горизонтальном положении тела и регистрировать показатели газового состава крови в положении сидя и лежа на спине. При этом основой ведения пациентов с хронической гиперкапнической ДН вследствие нейромышечных заболеваний остается НИВЛ.

Литература

1. de Winter J.M., Ottenheijm C.A.C. Sarcomere dysfunction in nemaline myopathy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017; 4 (2): 99–113. DOI: 10.3233/JND-160200.
2. Laitila J., Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31 (10): 955–967. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.012.
3. Yuen M., Ottenheijm C.A.C. Nebulin: big protein with big responsibilities. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2020; 41 (1): 103–124. DOI: 10.1007/s10974-019-09565-3.
4. Sewry C.A., Laitila J.M., Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 111–126. DOI: 10.1007/s10974-019-09519-9.
5. Gurgel-Giannetti J., Bang M.L., Reed U. et al. Lack of the C-terminal domain of nebulin in a patient with nemaline myopathy. *Muscle Nerve.* 2002; 25 (5): 747–752. DOI: 10.1002/mus.10097.
6. Li F., Barton E.R., Granzier H. Deleting nebulin's C-terminus reveals its importance to sarcomeric structure and function and is sufficient to invoke nemaline myopathy. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28 (10): 1709–1725. DOI: 10.1093/hmg/ddz016.
7. Mizuno Y., Mori-Yoshimura M., Oya Y. et al. [Two cases of nemaline myopathy presenting with hypertrophy of distal limbs with prominent asymmetry]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2017; 57 (11): 691–697. DOI: 10.5692/clinicalneurology.001024 (in Japanese).
8. Calakos N., Patel V.D., Gottron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (9): 646–650. DOI: 10.1136/jmg.2009.072082.
9. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтлеппа; 2017. Т. 3.
10. Epstein S.K. Respiratory muscle weakness due to neuromuscular disease: Clinical manifestations and evaluation. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-muscle-weakness-due-to-neuromuscular-disease-clinical-manifestations-and-evaluation>

11. Amburgey K., Acker M., Saeed S. et al. A cross-sectional study of nemaline myopathy. *Neurology*. 2021; 96 (10): e1425–1436. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011458.

Поступила: 16.02.23
Принята к печати: 17.03.23

References

1. de Winter J.M., Ottenheijm C.A.C. Sarcomere dysfunction in nemaline myopathy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017; 4 (2): 99–113. DOI: 10.3233/JND-160200.
2. Laitila J., Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31 (10): 955–967. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.012.
3. Yuen M., Ottenheijm C.A.C. Nebulin: big protein with big responsibilities. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2020; 41 (1): 103–124. DOI: 10.1007/s10974-019-09565-3.
4. Sewry C.A., Laitila J.M., Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 111–126. DOI: 10.1007/s10974-019-09519-9.
5. Gurgel-Giannetti J., Bang M.L., Reed U. et al. Lack of the C-terminal domain of nebulin in a patient with nemaline myopathy. *Muscle Nerve*. 2002; 25 (5): 747–752. DOI: 10.1002/mus.10097.
6. Li F., Barton E.R., Granzier H. Deleting nebulin's C-terminus reveals its importance to sarcomeric structure and function and is sufficient to invoke nemaline myopathy. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28 (10): 1709–1725. DOI: 10.1093/hmg/ddz016.
7. Mizuno Y., Mori-Yoshimura M., Oya Y. et al. [Two cases of nemaline myopathy presenting with hypertrophy of distal limbs with prominent asymmetry]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017; 57 (11): 691–697. DOI: 10.5692/clinicalneurology.cn-001024 (in Japanese).
8. Calakos N., Patel V.D., Gotttron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (9): 646–650. DOI: 10.1136/jmg.2009.072082.
9. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: guide]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
10. Epstein S.K. Respiratory muscle weakness due to neuromuscular disease: Clinical manifestations and evaluation. *UpToDate*. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-muscle-weakness-due-to-neuromuscular-disease-clinical-manifestations-and-evaluation>
11. Amburgey K., Acker M., Saeed S. et al. A cross-sectional study of nemaline myopathy. *Neurology*. 2021; 96 (10): e1425–1436. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011458.

Received: February 16, 2023
Accepted for publication: March 17, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Амирова Татьяна Олеговна — врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии Университета Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболомной медицины Института PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8856-1088>)

Tatyana O. Amirova, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolomic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UniCapital Corp.; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8856-1088>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Рос-

сийский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-код: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN code: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Баранова Анча Вячеславовна — д. б. н., профессор Школы системной биологии (SBS) Университета Джорджа Мейсона (Фэрфакс, Вирджиния, США); главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: abaranov@gmu.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-5982>)

Ancha V. Baranova, Doctor of Biology, Professor, School of Systems Biology (SBS), George Mason University (Fairfax, Virginia, USA); Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: abaranov@gmu.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-5982>)

Бутюгина Ирина Николаевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы; научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Pulmonologist, Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Участие авторов

Чучалин А.Г. — идея и концепция работы, редактирование текста
Амирова Т.О. — проведение генетического тестирования и клиническая интерпретация его результатов, написание текста, подготовка иллюстраций
Бродская О.Н. — описание и анализ клинического наблюдения
Баранова А.В. — поиск и биологическая интерпретация патогенных мутаций по данным секвенирования полного экзема
Бутюгина И.Н. — подбор клинического случая, иллюстративных клинических материалов, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chuchalin A.G. — idea and concept of the paper, text editing
Amirova T.O. — conducting and clinical interpretation of the results of a genetic study, writing the text, preparing illustrations
Brodskaya O.N. — description and analysis of clinical observation
Baranova A.V. — search and biological interpretation of pathogenic mutations based on the whole exome sequencing data
Butyugina I.N. — selection of a clinical case, illustrative clinical materials, text editing
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.