

Немалиновые миопатии: краткий обзор и клинический случай

Ф.И. Нахушева, А.В. Серов

ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»
(ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1, г. Мытищи, 141009, Россия)

Резюме

Немалиновые миопатии (НМ) представляют собой генетически и клинически гетерогенную группу врожденных миопатий, морфологическим маркером которых является наличие немалиновых (нитевидных) тел в мышечных волокнах. В последние годы благодаря внедрению высокопроизводительного секвенирования расширились представления об этиологии заболевания: идентифицировано более 12 генов (*ACTA1*, *NEB*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2* и др.), кодирующих белки тонких саркомерных филаментов (скелетный α -актин, небулин, медленный α -тропомиозин, β -тропомиозин, медленный тропонин Т и кофилин-2 соответственно) которые являются причиной большого числа генетически детерминированных немалиновых миопатий.

Классическими признаками заболевания являются диффузная мышечная гипотония и слабость (особенно выраженная в проксимальных отделах, мышцах лица, шеи и туловища), снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Часто наблюдаются дисморфические черты (долихоцефалия, высокое аркообразное небо, микрогнатия), деформации скелета (кифосколиоз, воронкообразная грудная клетка, косолапость), контрактуры суставов. Специфической патогенетической терапии в настоящее время не существует. Лечение заболевания является симптоматическим, требует мультидисциплинарного сопровождения и включает в себя респираторную и нутритивную поддержку, кардиологический мониторинг, ортопедическую коррекцию.

Ключевые слова: немалиновые миопатии, врожденные миопатии, небулин, мультидисциплинарный подход, клинический случай

Для цитирования: Нахушева Ф.И., Серов А.В. Немалиновые миопатии: краткий обзор и клинический случай. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(3):60–65. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-60-65

Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Нахушева Фатима Исуповна, заведующая 3-м психоневрологическим отделением детского психоневрологического центра для детей с поражениями ЦНС и нарушением психики, e-mail: nakhusheva@mail.ru

Серов Артем Валерьевич, врач-невролог 3-го психоневрологического отделения детского психоневрологического центра для детей с поражениями ЦНС и нарушением психики, e-mail: artem.serovka@gmail.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Fatima I. Nakhusheva, Head of the 3rd Psychoneurological Department, Children's Psychoneurological Center for Children with Central Nervous System Lesions and Mental Disorders, e-mail: nakhusheva@mail.ru

Artem V. Serov, Neurologist, 3rd Psychoneurological Department, Children's Psychoneurological Center for Children with Central Nervous System Lesions and Mental Disorders, e-mail: artem.serovka@gmail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

No external funding was attracted.

CLINICAL CASE

Nemaline myopathies: A brief review and a clinical case

Fatima I. Nakhusheva, Artem V. Serov

Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region (24 A, bldg. 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Russia)

Nemaline myopathies (NM) represent a genetically and clinically heterogeneous group of congenital myopathies, the morphological hallmark of which is the presence of nemaline (rod-like) bodies in muscle fibers. In recent years, the introduction of high-throughput sequencing has elucidated the etiology of this disease, with more than 12 mutations leading to the development of nemaline myopathies being identified. The classical signs include diffuse muscle hypotonia and weakness, which is especially pronounced in the proximal regions, fa-

cial, neck, and trunk muscles, as well as decreased or absent tendon reflexes. Dysmorphic features (dolichocephaly, high-arched palate, micrognathia), skeletal deformities (kyphoscoliosis, pectus excavatum, clubfoot), and joint contractures are often observed. Currently, there exists no specific pathogenetic therapy. The treatment is largely supportive and relies on a multidisciplinary approach, including respiratory support, nutritional support, orthopedic correction, and cardiological monitoring.

Keywords: nemaline myopathies, congenital myopathies, nebulin, multidisciplinary approach, clinical case

For citation: Nakhusheva F.I., Serov A.V. Nemaline myopathies: A brief review and a clinical case. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(3):60–65. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-60-65

Введение

Немалиновые миопатии (НМ; OMIM #256030, #161800 и др.) — группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, объединенных ключевым патоморфологическим феноменом: наличием в цитоплазме мышечных волокон патологических включений — немалиновых (rods) или родофиллиновых тел, состоящих преимущественно из белков Z-диска и тонких филаментов саркомера [1].

Точная эпидемиология НМ сложна для оценки ввиду значительного клинического полиморфизма и поздней диагностики атипичных форм. Приблизительная частота оценивается как 1 случай на 50 000 живых новорожденных, хотя популяционные исследования в Финляндии указывают на более высокую распространенность — до 1:20 000 [2]. Заболевание не имеет этнической или гендерной предрасположенности. Спорадические случаи, связанные с *de novo* мутациями, особенно в гене *ACTA1*, составляют значительную долю [1, 2].

НМ являются генетически гетерогенными. На сегодня идентифицировано более 10 генов, мутации в которых приводят к формированию немалиновых тел. Большинство из них кодируют структурные или регуляторные белки тонких филаментов и Z-диска саркомера.

NEB (небулин) — наиболее частая причина развития НМ (около 50 % случаев), аутосомно-рецессивное наследование [3].

ACTA1 (скелетный α -актин) — вторая по частоте причина развития НМ (15–25 %), аутосомно-доминантное (*de novo*) или рецессивное наследование; ассоциирована с широким спектром тяжести заболевания [4].

TPM2, *TPM3* (β - и γ -тропомиозины), *TNNT1*, *TNNT3* (тропонины Т), *CFL2* (кофилин-2).

Гены, кодирующие убиквитин-лигазы (*KLHL40*, *KLHL41*, *KBTBD13*), нарушения в которых приводят к дефекту деградации саркомерных белков [5].

Патогенез и клинические проявления немалиновых миопатий

Патогенез НМ сводится к нарушению сборки, стабильности и функции тонких филаментов. Мутации приводят к синтезу аномальных белков, которые, интегрируясь в саркомер, нарушают его структурную целостность и механизм сокращения [6]. Патологический процесс влечет за собой вторичные нарушения: дезорганизацию саркомеров, активацию протеолитических систем, митохондриальную дисфункцию и нарушение кальциевого гомеостаза, что в совокупности приводит к мышечной слабости и гипотрофии [7]. В последнее время внимание исследователей привлекает роль нарушения аутофагии в патогенезе некоторых форм НМ, связанных с мутациями в генах *KLHL40* и *KLHL41* [8].

Клинический спектр НМ чрезвычайно широк — от тяжелых врожденных форм с фетальной акинезией, дыхательной недостаточностью и летальным исходом в неонатальном периоде до легких форм с манифестацией во взрослом возрасте [9]. Классическими признаками заболевания являются диффузная мышечная гипотония и слабость (особенно выраженная в проксимальных отделах, мышцах лица, шеи и туловища), снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Часто наблюдаются дисморфические черты (долихо-

цефалия, высокое аркообразное нёбо, микрогнатия), деформации скелета (кифосколиоз, воронкообразная грудная клетка, косолапость), контрактуры суставов. Критическое значение имеет вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры, требующее респираторной поддержки, и бульбарных мышц, приводящее к дисфагии [10].

Диагностика немалиновых миопатий

Диагностика НМ требует комплексного подхода [11].

1. Молекулярно-генетическое тестирование становится диагностическим методом первой линии, особенно при наличии характерной клинической картины. Используются панели NGS (Next-Generation Sequencing), охватывающие гены врожденных миопатий, или полноэкзомное секвенирование.

2. Электромиография: часто выявляет миопатический паттерн, но может не выявлять патологических изменений, что особенно характерно для детей раннего возраста.

3. Клиническая оценка: обязательны оценка дыхательной функции (спирометрия, ночная пульсоксиметрия), кардиологическое обследование (эхокардиография, электрокардиография), оценка нутритивного статуса и функции глотания.

Терапия немалиновых миопатий

В настоящее время для немалиновых миопатий не разработано патогенетической терапии. Объем лечебных мероприятий ограничен симптоматической и поддерживающей терапией, а к курации пациентов необходимо привлекать специалистов разных профилей для обеспечения мультидисциплинарного сопровождения [12].

Респираторная поддержка: ранний скрининг и коррекция дыхательной недостаточности (неинвазивная вентиляция легких, трахеостомия).

Нутритивная поддержка: консультация диетолога, при дисфагии — установка гастростомы для обеспечения рационального и безопасного питания.

Ортопедическое ведение: лечебная физкультура, направленная на поддержание объема движений, растяжки, использование ортезов.

Хирургическая коррекция сколиоза и контрактур по показаниям [13].

Кардиологический мониторинг: регулярные обследования, особенно при мутациях в генах *ACTA1* и *TNNT1*, в связи с риском развития кардиомиопатии [14].

Прогноз заболевания напрямую зависит от генетического подтипа, возраста манифестации и степени вовлечения в патологический процесс дыхательной и бульбарной мускулатуры. Тяжелые врожденные формы имеют высокую летальность в первые 1–2 года жизни. Пациенты с поздними формами обычно имеют нормальную продолжительность жизни, но со значительными ограничениями мобильности. Активное мультидисциплинарное ведение пациентов позволяет

улучшить течение заболевания даже при тяжелых формах НМ [15].

Цель: обобщить представленные в литературе современные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, диагностики, клинических проявлений немалиновых миопатий у детей. Проиллюстрировать значимость мультидисциплинарного сопровождения пациентов с нервно-мышечными заболеваниями клиническим случаем.

Клинический случай

Девочка, 11 лет. Жалобы на мышечную слабость, нарушение походки, деформацию стоп, снижение когнитивных функций.

Анамнез заболевания: ребенок от 3-й беременности (1-я — отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, 2-я — здоровый ребенок), протекавшей на фоне анемии, гестоза в 3-м триместре, с недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения на 36-й неделе. Роды 3-и, самостоятельные, на 36-й неделе гестации.

Ребенок родился с массой тела 2200 г, длиной 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В неонатальном периоде наблюдалась с диагнозом: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, неонатальная желтуха. Ребенок находился на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных 14 суток. Раннее моторное развитие на первом году жизни с задержкой. Самостоятельная ходьба появилась в возрасте 1 год 7 месяцев. Речевое и психическое развитие на первом году жизни по возрасту.

В возрасте 3 лет родители ребенка обратили внимание на медленно нарастающую мышечную слабость: подъем и спуск по лестнице девочка осуществляла только с опорой, бегала с трудом, прыгать не умела. Со слов девочки, «похудела сильно за последний год, уменьшились в объеме живот и щеки». Ребенок наблюдался в Московской областной детской психоневрологической больнице с 2022 года.

На момент первой госпитализации в возрасте 7 лет при обследовании было выявлено: уровень КФК — 34 Ед/л (норма — 0–145), АЛТ — 13,8 Ед/л (норма — 0–34), АСТ — 16,5 (норма — 0–31). При проведении МРТ головного мозга (12.10.2022 г.): МР-данных о наличии патологических изменений очагового и диффузного характера в веществе головного мозга не выявлено.

На МРТ мышц нижних конечностей (15.10.2022 г.): выявлена минимальная жировая дегенерация мышц бедра и голени без уменьшения объема (рис. 1), участки отека в структуре медиальных головок икроножных мышц (рис. 2).

При проведении ЭНМГ (17.10.2022 г.): при стимуляции моторных волокон периферических нервов проводящая функция по критериям СРВ F-волны не нарушена. По данным поверхностной ЭМГ различных групп мышц, включая межреберные, получена низкоамплитудная интерференционная ЭМГ.



Рисунок 1.
МРТ проксимальной группы мышц нижних конечностей: минимальная жировая дегенерация мышц бедра
Figure 1.
MRI of the proximal lower extremity muscles: minimal fatty degeneration of the thigh muscles

Игольчатая ЭМГ (04.02.2026 г.): *m. tibialis anterior*, *m. vastus lateralis* — спонтанной активности не зарегистрировано, отмечается перестройка ПДЕ по миогенному типу (снижение длительности и амплитуд ПДЕ), турно-амплитудный анализ по миогенному типу.

Рентгенография тазобедренных суставов в прямой проекции (18.10.2022 г.): рентгенологическая картина двусторонней *coxa valga*.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекции (21.10.2022 г.): выявлены правосторонний сколиоз I степени груднопоясничного отдела позвоночника, гиперкифоз грудного отдела позвоночника I степени.

Эхо-КГ (22.10.2024 г.): полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме.

В 2024 г. было проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого у девочки обнаружены 2 мутации в гетерозиготном состоянии в гене *NEB* в экзоне 109 и интроне 17 (OMIM: 256030). Мутации в гене *NEB* в гомозиготном и компаунд-

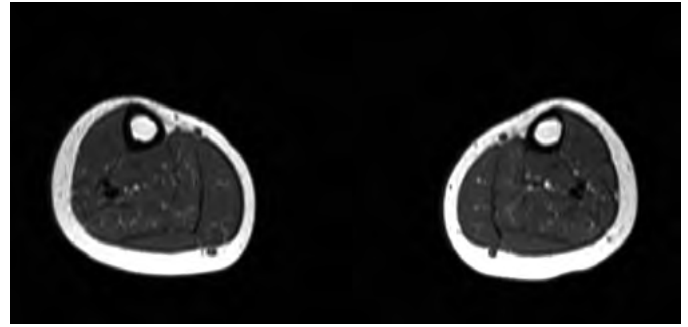


Рисунок 2.
МРТ дистальной группы мышц нижних конечностей: минимальная жировая дегенерация мышц голени. Участки отека в структуре медиальных головок икроножных мышц
Figure 2.
MRI of the distal lower extremity muscles: minimal fatty degeneration of the calf muscles. Areas of edema in the medial heads of the gastrocnemius muscles

гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с немалиновой миопатией, тип 2.

На момент повторной госпитализации (2025 г.): масса тела — 32 кг, рост — 154 см. Индекс массы тела — 13,5 кг/м². В связи с дефицитом массы тела ребенок проконсультирован диетологом для коррекции нутритивного статуса.

Соматический статус: кожные покровы чистые. Носовое дыхание свободное. В легких: везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту, сатурация 98. Клинические проявления дыхательной недостаточности не выявляются, в респираторной поддержке не нуждается. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, четкие ритмичные. Частота сердечных сокращений — 80 ударов в минуту. Зев спокойный. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Общезлобовидной и менингеальной симптоматики нет. Внимание привлекается, удерживается недостаточно. Обращенную речь понимает, сложные инструкции выполняет. Учится в 6 классе общеобразовательной школы, трудности с освоением программы. Мнестико-интеллектуальная недостаточность.

Со стороны черепных нервов: обращает на себя внимание слабость мимической мускулатуры и гипомимия (рис. 3), проявления дисфагии не наблюдаются.

Двигательная сфера. Объем активных и пассивных движений ограничен в голеностопных суставах. Ходьба на носках, на пятках затруднена. Встает с пола с применением миопатических приемов, не может встать со стула без помощи рук. Возникают трудности при подъеме и спуске по лестнице. Девочка испытывает трудности при беге, прыгать не умеет. Отмечается тугоподвижность голеностопных суставов. Крыловидные лопатки (рис. 4). Диффузная мышечная гипотрофия и выраженная диффузная мышечная ги-



Рисунок 3.
Гипомимия
Figure 3.
Hypomimia

потония (рис. 4). Мышечная сила в нижних конечностях снижена симметрично: 3 балла в проксимальных отделах, 2 балла — в дистальных. Сухожильные рефлексы с ног снижены, $D = S$. Мышечная сила в верхних конечностях 4 балла, $D = S$. Патологических стопных и кистевых рефлексов не выявлено.

Чувствительная сфера: нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Координаторная сфера: в позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовые функции: периферические не нарушены, центральные сформированы.

На данный момент пациент получает левокарнитин в дозе 300 мг/мл по 15 капель 2 раза в сутки, внутрь, курсами по 2 месяца, 2–3 раза в год, убихинон в дозе 30 мг/мл по 20 капель 1 раз в сутки, внутрь, курсами по 2 месяца, 2–3 раза в год. На фоне проводимой терапии девочка отмечает положительную динамику в виде увеличения мышечной силы и выносливости: «могу пройти больше и подняться на 3 этажа выше, чем раньше».

Ребенок наблюдается неврологом, кардиологом, травматологом-ортопедом по месту жительства. На постоянной основе использует ортезные изделия на голеностопные суставы. Регулярно осуществляется плановая госпитализация ребенка в стационар неврологического профиля для проведения динамического обследования и курсов восстановительного лечения.

Заключение

Немалиновые миопатии остаются сложной для диагностики группой заболеваний в силу значительно-го клинико-генетического многообразия. Несмотря на отсутствие в настоящее время патогенетической терапии этого инвалидизирующего заболевания, мультидисциплинарное сопровождение, обеспечивающее комплексное и своевременное проведение

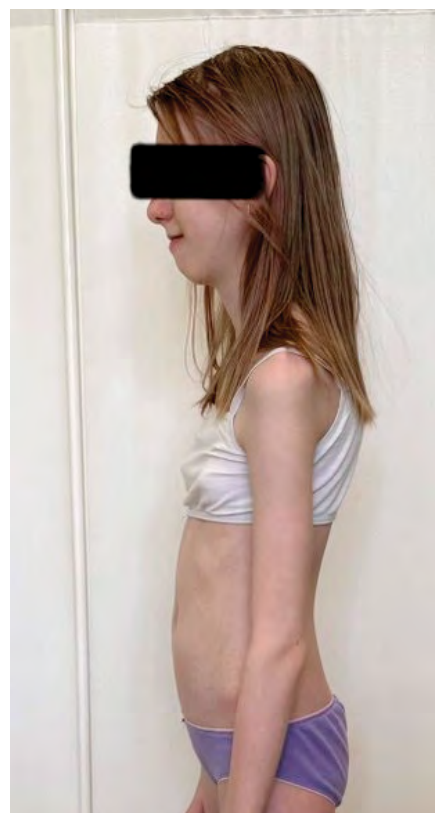


Рисунок 4.
Мышечная гипотрофия. Крыловидные лопатки
Figure 4.
Muscular hypotrophy. Winged scapulae

симптоматической терапии, позволяет увеличить выживаемость и достичь улучшения состояния пациентов.

Вклад авторов / Author contribution

Ф.И. Нахушева, А.В. Серов — формирование идеи статьи, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Fatima I. Nakhusheva, Artem V. Serov — research concept, manuscript writing, approval of the final version of the article.

Список литературы/References

1. 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.
2. Laitila J., Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(5):663–670. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.012.
3. Lehtokari V.L., Kiiski K., Sandaradura S.A., et al. Mutation update: the spectra of nebulin variants and associated myopathies. *Hum Mutat.* 2014;35(12):1418–1426. doi: 10.1002/humu.22693.
4. Nowak K.J., Wattanasirichaigoon D., Goebel H.H., et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet.* 1999;23(2):208–212. doi: 10.1038/13837.
5. Gupta V.A., Ravenscroft G. Nemaline myopathy: from genes to therapies. *Pediatr Neurol.* 2020;110:12–19. doi: 10.1016/s0960-8966(00)00177-2.
6. Ochala J. Nemaline myopathy. In: Bertini J, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 173. Elsevier; 2021:447–453. doi: 10.1073/pnas.1001733107.
7. Ottenheijm C.A., Hooijman P., DeChene E.T., et al. Altered myofilament function depresses force generation in patients with nebulin-based nemaline myopathy (NEM2). *J Struct Biol.* 2010;170(2):334–343. doi: 10.1016/j.jsb.2009.11.013.
8. Garg A., O'Rourke J., Long C., et al. KLHL40 deficiency destabilizes thin filament proteins and promotes nemaline myopathy. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3529–3539. doi: 10.1172/JCI74994.
9. North K.N., Wang C.H., Clarke N., et al. Nemaline myopathy: current concepts. *J Med Genet.* 2014;51(1):1–14. doi: 10.1136/jmg.34.9.705.
10. Ryan M.M., Schnell C., Strickland C.D., et al. The clinical and genetic heterogeneity of nemaline myopathy. *Ann Neurol.* 2003;54(3):347–357. doi: 10.1016/s1471-4914(01)02089-5.
11. O'Grady G.L., Lek M., Lamande S.R., et al. Diagnosis and genetic testing in nemaline myopathy: an international survey of neurologists. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(6):337–343. doi: 10.7759/cureus.56866.
12. Wang C.H., Dowling J.J., North K., et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27(3):363–382. doi: 10.1177/0883073812436605.
13. Sandaradura S.A., Bournazos A., Mallawaarachchi A., et al. Nemaline myopathy and non-obstructive cardiomyopathy in childhood: the importance of cardiac screening. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(6):514–518. doi: 10.1002/humu.23385.
14. Schoffler P., Scharf F., Mrotzek S., et al. Long-term survival in a patient with *TNNT1* nemaline myopathy treated with levothyroxine. *Neurol Genet.* 2020;6(6):e514. doi: 10.1093/hmg/ddy233.
15. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology.* 2015;85(11):922–930. doi: 10.1212/WNL.0000000000001110.

Поступила 30.06.2025

Принята в печать 20.08.2025