

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Независимое сочетание болезней в нейрогенетике: клинические наблюдения и обзор литературы

Г.Е. Руденская, А.С. Кучина, Е.А. Мельник, И.В. Шаркова, Т.С. Нагорнова, В.В. Мусатова, П.А. Чаусова, А.А. Степанова, Ф.М. Бостанова, Е.Л. Дадали, Л.А. Бессонова, Д.М. Гусева, К.Г. Забудская, Е.Н. Солодовникова, О.А. Щагина, А.Ф. Муртазина, О.П. Рыжкова

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

Контакты: Галина Евгеньевна Руденская rudenskaya@med-gen.ru

Сочетанная наследственная патология ("double trouble") у пациента и/или в семье, считавшаяся большой редкостью, с развитием современных методов генетической диагностики выявляется все чаще. Описаны 13 пациентов из 12 семей с 2 наследственными болезнями нервной системы, верифицированными ДНК-анализом. В спектре болезней 23 нозологические формы, включая ряд редких. Случаи различаются по диагностическому пути (клинические диагнозы 2 болезней и их лабораторное подтверждение; необычная картина первой болезни и целенаправленный поиск второй; неожиданные находки при молекулярно-генетическом обследовании) и методам ДНК-анализа (высокопроизводительное параллельное секвенирование: панельное, полноэкзомное, полногеномное; таргетные методы: секвенирование отдельных генов, поиск частых патогенных вариантов; молекулярно-цитогенетические методы). В числе найденных вариантов генов 8 ранее не описанных. Случаи обсуждаются в сопоставлении с литературой, посвященной нейрогенетическим "double troubles".

Ключевые слова: наследственная болезнь нервной системы, сочетание, "double trouble", высокопроизводительное параллельное секвенирование, таргетная ДНК-диагностика, диагностический поиск, неожиданная находка, новые варианты генов

Для цитирования: Руденская Г.Е., Кучина А.С., Мельник Е.А. и др. Независимое сочетание болезней в нейрогенетике: клинические наблюдения и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):86–99.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Independent coexistence of diseases in neurogenetics: case reports and literature review

G.E. Rudenskaya, A.S. Kuchina, E.A. Melnik, I.V. Sharkova, T.S. Nagornova, V.V. Musatova, P.A. Chausova, A.A. Stepanova, F.M. Bostanova, E.L. Dadali, L.A. Bessonova, D.M. Guseva, K.G. Zabudskaya, E.N. Solodovnikova, O.A. Shchagina, A.F. Murtazina, O.P. Ryzhkova

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Galina Evgenyevna Rudenskaya rudenskaya@med-gen.ru

Combined hereditary pathology ("double trouble") in a patient and/or family, previously considered a rarity, is being identified increasingly often due to the development of modern genetic diagnostic methods. We describe 13 patients from 12 families with two hereditary diseases of the nervous system, verified by DNA analysis. The spectrum of diseases includes 23 nosological forms, including a number of rare ones. The cases differ in their diagnostic pathways (clinical diagnoses of two diseases and their laboratory confirmation; an unusual clinical presentation of the first disease followed by a targeted search for the second; unexpected findings during molecular genetic testing) and DNA analysis methods (massive parallel sequencing: panel, whole-exome and whole-genome sequencing; targeted methods: sequencing of individual genes and testing for common pathogenic variants; molecular cytogenetic methods). Among the identified gene variants, 8 have not been previously described. The cases are discussed in comparison with literature data on neurogenetic "double troubles".

Keywords: hereditary nervous disease, coexistence, "double trouble", massive parallel sequencing, targeted DNA test, diagnostic search, unexpected finding, novel gene variants

For citation: Rudenskaya G.E., Kuchina A.S., Melnik E.A. et al. Independent coexistence of diseases in neurogenetics: case reports and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2026;16(2):86–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Наследственные болезни нервной системы (НБНС) редки в грузе неврологической патологии, тем более редким кажется сочетание разных НБНС у пациента и/или в семье, однако в литературе накоплено немало таких описаний. Их число значительно выросло в последние годы с развитием методов высокопроизводительного параллельного секвенирования (ВПС), принципиально расширивших диагностические возможности. В отличие от коморбидности (патогенетической взаимосвязи болезней), наследственные болезни сосуществуют независимо. Выражение “double trouble” («двойная проблема», «двойная беда»), введенное в английскую лексику Уильямом Шекспиром и пришедшее в медицину в значении «двойная болезнь», стало почти научным термином, в том числе в клинической нейрогенетике [1–5]. Описаны комбинации даже 3 наследственных болезней (“triple trouble”), включающие НБНС [6–9]. Представлению о сочетанной патологии противопоставляют идею единственного диагноза как более вероятного, приводя в ее пользу философский принцип бритвы Оккама: «Одно, самое простое, объяснение, скорее всего, верно — лишнее отсекается». В противовес цитируют изречение американского врача Дж. Хикама: «Каждый может иметь столько болезней, сколько ему заблагорассудится». Два принципа находят отражение в публикациях [10–13]. На примере клинической нейрогенетики можно видеть подтверждение и примирение 2 положений. Понятно желание врача объединить симптоматику одним диагнозом, тем более что многие НБНС имеют необычные комбинации признаков и могут протекать нестандартно. Вместе с тем быстрый рост числа случаев “double trouble” показывает, что они не уникальны, а принцип Оккама можно трактовать иначе: самым простым может быть именно сочетание болезней, особенно частых, а не одна, особенно редкая. Случаи сочетания НБНС есть в нашей клинко-лабораторной практике, причем часть из них уже опубликована [14–17].

Представляем серию молекулярно верифицированных сочетанных НБНС.

Клинический материал включает 12 российских семей: 8 русских, 1 даргинскую и 3 этнически смешанные (национальность родителей указана в описаниях). Одиннадцать семей являются неинбредными, а родители-даргинцы состоят в отдаленном родстве. В 8 семьях пробанды — дети в возрасте 12 мес — 12 лет, в 2 — юношеского возраста, в 2 — взрослые. Методы: клинко-генеалогический; молекулярно-цитогенетические; анализ метилирования; молекулярно-генетические: поиск частых патогенных вариантов

гена, секвенирование по Сэнгеру, панельное высокопроизводительное параллельное секвенирование (ВПС), полноэкзомное секвенирование (ПЭС), полногеномное секвенирование (ПГС), биоинформатический анализ.

Клинический случай 1

Девочка 3 лет, средняя из 3 детей в этнически смешанной семье (отец — таджик, мать — русско-башкирского происхождения), направлена на консультацию по поводу наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) 1-го типа: при электромиографии (ЭНМГ) у нее и отца выявлена демиелинизирующая полинейропатия (ПНП). Психоречевое развитие ребенка было указано в выписке как нормальное, но обратили на себя внимание особенности ее поведения, характерные для синдрома Ретта: отсутствие интереса к окружающему, стереотипные движения рук (прихлопывание, потирание). Выяснилось, что этот диагноз предполагали в другом медицинском учреждении, о чем родители ребенка не сообщили сразу, желая получить независимое мнение. В семейном анамнезе: у тети отца — деформация стоп, затруднение ходьбы (в связи с чем ему провели ЭНМГ). Девочка с неотягощенным пре-/перинатальным анамнезом на 1-м году развивалась нормально: села в 6 мес, ползала с 7 мес, контактировала, играла, лепетала. С 15 мес без внешних причин начались задержка моторного развития (ЗМР) и регресс психоэмоционального развития с чертами раннего детского аутизма: девочка перестала реагировать на окружающее, лепетать, появились стереотипные движения, выделяет мать, но не ласкается; речь, навыки опрятности не сформированы; пошла в 2 года 4 мес, не бегает, не прыгает; бывают эпизоды гипервентиляции; эпилепсии нет. Электроэнцефалография (ЭЭГ): эпилептиформная активность отсутствует. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ): без патологии. Кариотип N. При осмотре: признаков дисморфогенеза нет; окружность головы — 42 см (вторичная микроцефалия); отмечаются общая гипотрофия без локальных амиотрофий, гипорефлексия рук, арефлексия ног, астазия-абазия; оценить другие неврологические функции невозможно; нет речевого и эмоционального контакта, интереса к окружающему; двигательные стереотипии. У 36-летнего отца нет жалоб, служил в армии, справляется с нагрузками; при осмотре отмечены умеренно высокий свод стоп и легкая дистальная гипестезия ног; диагностирована субклиническая НМСН 1-го типа. У сестры 10 лет выявлены негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), арефлексия ног; ЭНМГ не проводили; вероятно суб-/доклиническая НМСН.

Проведена таргетная ДНК-диагностика 2 болезней: найдены типичная патогенная дупликация гена *PMP22*, связанного с *НМСН 1А* (самой частой из *НМСН*), и частый патогенный вариант *p.(Thr158Met)* в гене *MECP2*, ответственном за «классический» синдром Ретта. От ДНК-диагностики *НМСН 1А* у старшей дочери родители воздержались, рекомендовано наблюдение невролога. Семье сообщено о низком риске развития синдрома Ретта для будущих детей и 50 % риске развития *НМСН 1А* с возможностью пренатальной/предимплантационной ДНК-диагностики.

Наличие 2 болезней не вызывало сомнений клинически. Начало ДНК-диагностики в гетерогенной группе *НМСН* с самой частой формы, а при ней — с типичного варианта было результативным. Субклиническое (как у отца) течение *НМСН 1А* не редкость.

Клинический случай 2

Юноша 17 лет направлен с диагнозом миотонии. Жалобы: скованность рук и ног в начале движений, неустойчивая ходьба: пошатывание, частые падения; нечеткость речи, слюнотечение, дрожание рук, изменение почерка. Семейный анамнез неотягощен, сестра из двойни здорова. В пре-/перинатальном анамнезе отмечались угроза прерывания многоплодной беременности, внутриутробная инфекция, анемия; в развитии ребенок не отставал: пошел в 10 мес. В 7 лет диагностирован сколиоз. В 12 лет появилась скованность мышц в начале быстрых движений, с 13–14 лет — нарастающие изменения походки, речи, почерка. Данных ЭНМГ и нейровизуализации нет. Электрокардиография: синусовая аритмия, выраженные изменения процессов реполяризации. Эхокардиография: без значимых изменений. При осмотре: мышечной гипертрофии нет, груднопоясничный сколиоз II степени, стопы обычной формы; горизонтальный нистагм; дизартрия с элементами скандированности, гиперсаливация; арефлексия ног, миотонические феномены: перкуссионная миотония, миотоническая задержка в кистях; поверхностная гипестезия от стоп до нижней трети бедер при сохранной проприоцепции; интенционный тремор, адиadoхокинез, неустойчивость в позе Ромберга, атактическая походка без опоры; интеллект сохранен.

Миотонический и доминирующий в клинической картине атактический синдромы не укладывались в единый диагноз: предположено сочетание аутосомно-доминантной (АД) миотонии Томсена/аутосомно-рецессивной (АР) миотонии Беккера и наследственной атаксии. При ПЭС с верификацией по Сэнгеру «моно» в ответственном за миотонию Томсена/Беккера гене *CLCN1* обнаружены ранее описанные варианты *p.(Ala566Val)* и *p.(Arg894*)* в компаунд-гетерозиготном состоянии, т. е. диагностирована миотония Беккера. Параллельно провели ДНК-диагностику самой частой из наследственных атаксий и соответствующей клинически атаксии Фридрейха (болезнь тринуклеотидных повторов, не выявляемая ПЭС): на участках 9p обеих хромосом найдено увеличен-

ное число копий *GAA*-повтора, локализованного в гене *FXN*. Таким образом, диагностированы 2 АР-НБНС: миотония Беккера и атаксия Фридрейха. У сестры жалоб и изменений в статусе нет. Родители не планируют деторождение.

Как и в случае 1, здесь 2 НБНС клинически были очевидны, по крайней мере неврологу. Если миотония требовала дифференциальной диагностики только между АД- и АР-формами с общим геном, то в группе наследственных атаксий диагностический поиск мог оказаться шире, но начало ДНК-диагностики с атаксии Фридрейха дало результат. Использованы ПЭС для диагностики миотонии и таргетный анализ ДНК для диагностики атаксии Фридрейха.

Клинический случай 3

Пациент 27 лет консультирован по поводу врожденной глухоты IV степени, ПНП, подозрения на болезнь Рефсума. Семейный анамнез неотягощен. Глухота выявлена в 3 мес, учился в школе для глухих, считывает с губ. С 11–12 лет отмечены нарастающие трудности ходьбы, присоединилась слабость кистей, в последние 2 года голени и кисти значительно похудели. ЭНМГ: аксональная ПНП. Причин для развития негенетической ПНП нет. В неврологическом статусе: дистальный тетрапарез с амиотрофией, арефлексией, паретическая походка, пациент не стоит на пятках, с трудом ходит на носках; чувствительность сохранна. Офтальмологом исключена пигментная дегенерация сетчатки (один из основных признаков болезни Рефсума).

Возраст начала, тяжесть глухоты, тип ПНП и отсутствие других симптомов не соответствовали редкой пероксисомной болезни Рефсума. Также клинически была исключена митохондриальная патология (*SANDO* и др.). Нейросенсорная глухота встречается при ряде *НМСН*, в основном I-го типа, но не является врожденной и столь тяжелой. Наиболее вероятным было сочетание 2 болезней.

При ДНК-диагностике самой частой АР-несиндромальной глухоты в гене *GJB2* найден типичный патогенный вариант *35delG* в гомозиготном состоянии, что подтвердило независимость глухоты и ПНП. Форму *НМСН* тогда (2010 г.) не определили. Через несколько лет заочно, используя образец ДНК, хранившийся в лаборатории, провели ДНК-диагностику АР-нейромиотонии с аксональной нейропатией, молекулярная природа которой установлена в 2012 г.: в гене *HINT1* обнаружен частый патогенный вариант *p.(Arg37Pro)* в гомозиготном состоянии. Картина ПНП с сохранной чувствительностью соответствует этой форме. Миотония не звучала в жалобах и не тестировалась, однако эта составляющая болезни имеется не во всех случаях.

Дифференциальная диагностика указывала на ошибочность диагноза при обращении и на сочетание 2 болезней, что подтвердилось первым ДНК-анализом. Форма *НМСН* установлена отсроченно по объективной

причине: ген не был известен. В ДНК-диагностике использован таргетный метод, а именно поиск частого патогенного варианта генов. Нейросенсорная глухота включена нами в число НБНС как нейропатия VIII пары черепных нервов.

Клинический случай 4

Девочка 12 лет направлена с клиническим диагнозом миотонической дистрофии 1-го типа. Жалобы: скованность ног в начале движений, эпизодические боли в ногах; трудности учебы; неустойчивое настроение, навязчивые привычки (грызет ногти, перебирает пальцы); энурез. Родители, брат 21 года и сестра 8 лет здоровы. Пре-/перинатальный периоды — без патологии, в двигательном развитии не отставала. Единичные слова появились до года, в дальнейшем отмечалась выраженная задержка речевого развития: короткие фразы с 5 лет при активных логопедических занятиях. С 7,5 года учится в школе для детей с нарушением речи по облегченной программе, не усваивает арифметику. Эмоционально лабильна, но управляема, контактна. Стойкий энурез. Заключение психиатра: нарушение интеллектуального развития (НИР) легкой степени со слабовыраженными нарушениями поведения. Заключение логопеда: системное нарушение речи, паретическая дизартрия легкой степени. Соматически здорова. МРТ ГМ: без патологии. ЭЭГ: без признаков эпилептической активности. Кариотип N. ТанDEMная масс-спектрометрия: нет изменений, характерных для нарушения обмена аминокислот и органических кислот, дефектов митохондриального бета-окисления. В 8 лет при занятиях танцами и беге появилась скованность ног в начале движений, которая со временем усилилась, стала мешать ходьбе, езде на велосипеде. Неврологом отмечены гипертрофия икроножных мышц, миотонические феномены при нормальной силе мышц и оживленных рефлексах. ЭНМГ подтвердила наличие миотонии без признаков миопатии. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в норме. МРТ мышц ног: без изменений. Предполагали миотоническую дистрофию (очевидно, по сочетанию миотонии и НИР), прием карбамазепина несколько уменьшил миотонию.

При осмотре кроме симптомов миотонии отмечены отсутствие признаков дисморфогенеза и атлетическое телосложение. Диагноз миотонической дистрофии, маловероятный клинически (отсутствие семейной отягощенности, миопатии, признаков врожденной миотонической дистрофии в анамнезе), не подтвержден анализом ДНК: число копий CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена DMPK не увеличено. Затем рассматривали сочетание миотонии Томсена/Беккера и НИР генетического или негенетического происхождения. ДНК-диагностика миотонии проведена в 2 этапа. При поиске 6 частых патогенных вариантов гена CLCN1 найден нонсенс-вариант p.(Arg894*) в гетерозиготном состоянии, многократно описанный при AP-миотонии Беккера. Поиск аллельного варианта CLCN1, а также причины НИР провели мето-

дом ПЭС с семейной верификацией. В гене CLCN1 кроме варианта p.(Arg894*) (отцовского) обнаружен ранее описанный вариант сайта сплайсинга c.302-1G>A в гетерозиготном состоянии (материнский), диагностирована миотония Беккера. Обследованы сибсы: сестра не унаследовала семейные варианты CLCN1, брат — носитель отцовского варианта.

Другая находка при ПЭС: в гене SAMK2A выявлен не описанный ранее как патогенный миссенс-вариант c.556C>T, p.(Arg186Trp) в гетерозиготном состоянии, отсутствующий у родителей (de novo) и расцененный как патогенный. Ген SAMK2A связан с редким АД-НИР 53-го типа (OMIM: 617798) и особо редким AP-НИР 63-го типа (OMIM: 618095). Описанные случаи НИР 53-го типа вызваны гетерозиготными вариантами SAMK2A de novo, клинически разнообразная болезнь чаще протекает как изолированная интеллектуальная недостаточность разной степени, что согласуется с нашим случаем.

Родители, не планирующие деторождение, информированы о низком риске развития обеих болезней для будущего потомства здоровых детей.

В этом случае предварительный диагноз был ошибочным. Миотонию верифицировали с ожидаемым результатом, диагноз редкого НИР — результат ПЭС.

Клинический случай 5

Мальчик 12 мес консультирован по поводу выраженной задержки психомоторного развития, особенно ЗМР. Семейный анамнез: у 21-летнего сына матери от 1-го брака в 4 года диагностирован синдром Мартина—Белл, учился в специализированных учреждениях, работает поваром. Мать, имеющая невысокий уровень образования и слабо учившаяся, не получила (не усвоила?) информацию о генетическом риске, при беременностях в новом браке пренатальную ДНК-диагностику не проводили; сыновья 15, 13 и 3 лет считаются здоровыми, у старшего из них трудности учебы, снижена память (не обследован). В анамнезе матери 3 медицинских и 3 самопроизвольных аборта. Ребенок от 11-й беременности, 5-х родов, протекавших без осложнений, масса тела (МТ) при рождении 2850 г, длина тела 50 см. С рождения отмечалась выраженная ЗМР на фоне синдрома «вялого ребенка», мальчик слабо сосал, было нарушено глотание, долго получал питание через зонд, плохо прибавлял в МТ. В 7 мес: уровень КФК в норме; поверхностная ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения; МРТ ГМ: без патологии; ЭЭГ: нет эпилептической активности. Анализом ДНК не подтверждена спинальная мышечная атрофия, связанная с геном SMN (CMA5q). Кариотип N. ТанDEMная масс-спектрометрия: без отклонений; исключен синдром Прадера—Вилли. При осмотре: МТ 7,5 кг, длина тела 77 см, окружность головы 48 см, умеренная макротия, двусторонний крипторхизм; черепная иннервация без нарушений (ориентировочно), выраженная генерализованная мышечная гипотония, арефлексия; не держит голову, не поворачивается,

не подтягивается при тракционной пробе, не опирается на ноги при поддержке под мышками. Отличает мать, эмоционально реагирует.

Целенаправленным анализом ДНК диагностирован синдром Мартина—Белл: выявлено характерное аномальное метилирование промоторной области гена *FMRI*. Однако диагноз не объяснил выраженный периферический тетрапарез. При панельном ВПС «Врожденные мышечные дистрофии» в гене *GFPT1* (локус 2p13.3) найден неоднократно описанный как патогенный вариант сайта сплайсинга с.686-2A>G в гомозиготном состоянии. У отца гетерозиготное носительство варианта не обнаружено, ДНК матери не исследована по технической причине. При этом у ребенка выявлены протяженные участки потери гетерозиготности в хромосоме 2, что с высокой вероятностью указывает на материнскую дисомию участка этой хромосомы и объясняет гомозиготность по варианту *GFPT1*.

Ген *GFPT1* ассоциирован с AP-врожденной миастенией 12-го типа (OMIM: 610542). Болезнь чаще начинается на 1-м десятилетии жизни и реже является действительно врожденной, с выраженной слабостью, как у ребенка; страдают скелетные мышцы, глазодвигательные и бульбарные расстройства не характерны; эффективны ингибиторы холинэстеразы.

Наличие протяженных участков потери гетерозиготности может также указывать на кровное родство родителей или их происхождение из изолированной популяции, что существенно повышает риск развития AP-болезней. Однако родители отрицают кровное родство, происходят из разных регионов страны.

Сведения от матери через 8 мес: на фоне лечения калимином наблюдается ограниченная положительная динамика в двигательной сфере — ребенок, лежа на животе, удерживает голову, пытается приподниматься на локтях, начинает ползать на животе; нет речи (несоотнесенный лепет), понимания слов, подражания жестам; реагирует на музыку.

С учетом семейного анамнеза частая форма НИР диагностирована рано таргетным методом. Вторая составляющая “double trouble” из группы нервно-мышечных болезней (НМБ) оказалась редкой, диагноз — заslugа ВПС.

Клинический случай 6

Мальчик впервые консультирован в 3,5 года по поводу задержки психомоторного развития. Родители-дариинцы состоят в отдаленном кровном родстве; сестры 7 и 5 лет здоровы. В анамнезе — хроническая внутриутробная гипоксия, родился с МТ 3630 г, длиной тела 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Наблюдался с диагнозом последствий гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, позже — атонически-астатической формы детского церебрального паралича. Отмечали мышечную гипотонию, гипорефлексию ног. Развивается с выраженным отставанием: дер-

жит голову с 6 мес, сидит с 1,5 года, стоит у опоры, ходит с поддержкой за руку, неуверенно; навыков опрятности нет; речь — лепет, единичные короткие слова, реагирует на имя, воспроизводит жестикуляцию; интересуется игрушками; эмоционально контактирует, улыбаясь без беспричинного смеха. В 2,5 года отмечены однократно фебрильные судороги. Зрение: расходящееся косоглазие. Слух в норме. Соматическая патология: меггауретер, конкремент мочеочника (оперирован), вторичный хронический пиелонефрит. ЭЭГ: эпилептической активности нет, задержка формирования биоритмов. МРТ ГМ: агенезия мозолистого тела, умеренное расширение ликворных пространств (рис. 1). ЭНМГ в 1 год: нет признаков поражения нервно-мышечного аппарата. При осмотре: внешность обычная, вальгусная деформация стоп, гипотрофия икроножных мышц, гипорефлексия ног. Кариотип N. При биохимическом обследовании нет признаков наследственных болезней обмена веществ; исключен синдром Мартина—Белл. Микроделеции участка 15q11, связанного с синдромами Прадера—Вилли и Энджельмана (Ангельмана), не найдены, но выявлено отсутствие метилированного аллеля промоторной области гена *SNRPN* (область 15q11.2) — молекулярный вариант синдрома Энджельмана, более редкий и менее тяжелый, чем микроделеционный. Фенотип ребенка включает не все типичные признаки синдрома Энджельмана, но согласуется с диагнозом. Выходящая за его рамки агенезия мозолистого тела могла иметь различные генетические и негенетические причины и тогда не нашла объяснения.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга (T1-взвешенные изображения) в клиническом случае 6. Стрелками указана агенезия мозолистого тела

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (T1-weighted imaging) in case 6. Agensis of the corpus callosum is indicated by arrows

В дальнейшем мальчик почти не продвинулся в психо-речевом развитии и регрессировал в двигательном: гипорефлексия ног сменилась арефлексией, передвигался только с ходунками, сформировалась контрактура голеностопных суставов. Уровень КФК в норме. Повторная ЭНМГ выявила аксональную ПНП. При ДНК-диагностике НМСН IX и 6 основных AP-НМСН патогенные варианты в генах не найдены. В 8 лет проведено панельное ВПС «Наследственные нейропатии» с семейной верификацией: в гене *SLC12A6* обнаружен ранее не описанный как патогенный нонсенс-вариант с.711del, р.(Met238*) в гомозиготном состоянии у ребенка, в гетерозиготном — у родителей; по совокупности данных вариант расценен как патогенный.

Патогенные варианты гена *SLC12A6* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии вызывают AP-агенезию мозолистого тела с ПНП (синоним: синдром Андермана, OMIM: 218000). Основные признаки видны из названия и есть у ребенка. Аксональная ПНП при этой редкой болезни отличается очень ранним началом, прогрессирует, приводит к тяжелой двигательной инвалидизации; характерно НИР разной степени.

Таким образом, выявлены 2 болезни, пересекающиеся по признаку выраженного НИР. Риск развития синдрома Андермана для будущего потомства родителей составляет 25 % с возможностью предимплантационной/пренатальной ДНК-диагностики; риск развития синдрома Энджелмена низкий, но так как не исключен гонадный мозаицизм или сбалансированная транслокация у одного из родителей, показана предимплантационная/пренатальная диагностика методом хромосомного микроматричного анализа.

Как в случае 5, НИР определено первым, но ПНП стала явной не сразу (даже при ЭНМГ), редкая вторая болезнь диагностирована методом панельного ВПС спустя 4 года.

Клинический случай 7

Мальчик, единственный ребенок в этнически смешанном браке (мать — татарка, отец — русский), впервые консультирован в 8 лет в связи с НИР, поведенческими расстройствами. Семейный анамнез не отягощен. Беременность с угрозой прерывания, острой респираторной вирусной инфекцией, анемией. Роды в срок, без патологии, МТ 3450 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар — 9/10 баллов. С первых дней жизни был беспокоен. В 4 мес консультирован неврологом по поводу повышенной возбудимости, эпизодов гримасничанья, тонического напряжения ног; получал кортексин с частичным эффектом. В двигательном развитии практически не отставал, пошел в 1 год 3 мес. С 1,5 года наблюдался по поводу задержки речевого развития, гиперактивности; на фоне лечения значимого улучшения не было. Отдельные слова начал произносить с 2,5 года. В 3 года диагностированы расстройства аутистического спектра. С того же возраста отмечались частые эпизоды рвоты, боли в животе, метеоризм, частый жидкий стул. В 4,5 года при электроэнцефалографическом видеомониторинге зарегистриро-

вана продолжительная эпилептическая активность во сне, сохранявшаяся на фоне противосудорожной терапии; эпилептических приступов не было. В 5 лет госпитализирован в отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы и лабораторно обследован в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова (МГНЦ). При tandemной масс-спектрометрии выявлено повышение уровня 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH) до 3,77 мкмоль/л (норма 0–0,85 мкмоль/л), при исследовании органических кислот мочи — ряд изменений, включая высокий уровень 3-метилкротонилглицина до 26,63 ммоль/моль креатинина (в норме отсутствует). Нарушения характерны для редкой AP-болезни из группы органических ацидурий — недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, ведущей к нарушению обмена лейцина (OMIM: 210200). Панельное ВПС «Наследственные болезни обмена» с верификацией «трио» подтвердило биохимический диагноз — в гене *MCCC1* найдены 2 миссенс-варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: ранее описанный как патогенный с.1155A>C, р.(Arg385Ser) и новый с.952G>C, р.(Ala318Pro).

Болезнь отличается чрезвычайным клиническим разнообразием — от тяжелых, потенциально летальных метаболических кризов с соматическими и неврологическими расстройствами, начиная с периода новорожденности, до бессимптомного течения во взрослом возрасте. Вне кризов симптоматика чаще отсутствует или незначительна. Лечение — низкобелковая диета, направленная на ограничение поступления лейцина, прием L-карнитина.

В дальнейшем мальчик получал терапию, госпитализировался, консультирован в МГНЦ. Тяжелых кризов не было, отмечалось ухудшение состояния при гипертермии (рвота, слабость, тахикардия). Нарушен ночной сон без дневной сонливости. На первый план вышли выраженное НИР (недоразвитие речи, навыков самообслуживания, необучаемость) и поведенческие расстройства аутистического спектра (неустойчивое настроение, беспокойство, периодически агрессивность, эхолалия), не характерные для диагностированной болезни обмена. В связи с этим предположили второе заболевание и в возрасте ребенка 12 лет провели ПГС. Кроме прежних находок обнаружен описанный ранее как вероятно патогенный гетерозиготный миссенс-вариант с.3440G>A, р.(Arg147Gln) в гене *RAI* (локус 17p.11.2), связанном с синдромом Смит–Магенис. При верификации по Сэнгеру «дуо» вариант подтвержден у ребенка и не найден у матери (отец к тому времени был недоступен для обследования).

Синдром Смит–Магенис (OMIM: 182290) — относительно частая АД-форма НИР с расстройствами аутистического спектра, около 90 % случаев обусловлены делецией области 17p.11.2, остальные — патогенными вариантами *RAI*. Таким образом, клиническая картина получила объяснение. НИР, на которое указывало долгосрочное течение болезни, определено гораздо позже болезни обмена и не могло быть выявлено методом панельного ВПС.

Клинический случай 8

Женщина 52 лет обратилась по поводу слабости ног, трудностей при ходьбе (цепляется носками, часто падает). Болеет с 43 лет, нарушения нарастают, похудели голени. Сходные расстройства во второй половине жизни были у матери и бабушки, их диагноз неизвестен. ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения. Уровень КФК 387 Ед/л (норма в лаборатории 35–165 Ед/л). МРТ мышц ног: признаки жировой дегенерации. Электрокардиография: без патологии. МРТ ГМ: множественные кавернозные гемангиомы. При осмотре: высокий свод стоп, легкая контрактура голеностопных суставов, гипотрофия мышц голени; черепная иннервация не нарушена, сила рук и проксимальных отделов ног сохранена, дистальных отделов ног, особенно стоп — снижена, рефлексы с рук живые, коленные снижены, ахилловы не вызываются; чувствительность, координация в норме; походка паретическая без опоры, ходьба на носках затруднена, на пятках невозможна. Картина соответствовала дистальной мышечной дистрофии (МД), очевидно, АД; гемангиомы мозга — независимые.

Методом ПЭС выявлен не описанный ранее как патогенный нонсенс-вариант с.156C>T, р.(Gln521*) в гене KRIT1, ответственном за АД-церебральные кавернозные мальформации 1-го типа (OMIM: 116860); по совокупности данных вариант расценен как вероятно патогенный. Картина KRIT1-связанной болезни широко варьирует — от серьезных церебральных расстройств (эпилепсия, геморрагический инсульт и др.) до их отсутствия, как у данной пациентки; офтальмологом исключена возможная при болезни мальформация сосудов сетчатки.

Варианты нуклеотидной последовательности в генах МД не обнаружили, диагноз МД молекулярными методами не подтвердили, что не снимало клинический диагноз.

Пациентка обратилась через 3 года с данными ПГС. Церебральных расстройств по-прежнему нет. Слабость распространилась на проксимальные отделы ног: появились элементы миопатических приемов (вставая, женщина опирается на руки), походка приобрела характер паретико-миопатической. ПГС подтвердило результат ПЭС, а также выявило структурный вариант, не выявляемый методом ПЭС, — протяженные тандемную дупликацию и делецию сегмента q35 хромосомы 2 в гетерозиготном состоянии, включающие экзоны 1–5 гена DES (десмин).

Ген DES связан с несколькими болезнями, в частности АД-миофибрилярной миопатией 1-го типа (OMIM: 601419), согласующейся с клинической картиной пациентки (начало во взрослом возрасте, дистальная миопатия с постепенной генерализацией, небольшое/умеренное повышение уровня КФК); семейный анамнез соответствовал АД-наследованию. Так как болезнь часто сопровождается кардиомиопатией, рекомендовано наблюдение кардиолога.

Обследован 36-летний сын пациентки, не предъявляющий жалоб: при анализе ДНК найдены те же генные варианты, что у матери. МРТ ГМ выявила кавернозные

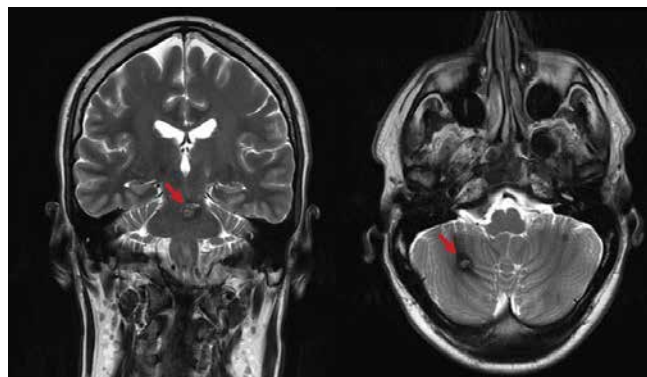


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в клиническом случае 8. Стрелками указаны кавернозные гемангиомы

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging in case 8. Cavernous angiomas are indicated by arrows

гемангиомы (рис. 2). При осмотре отмечена только слабость разгибателей пальцев ног. Уровень КФК 1530 Ед/л. МРТ мышц ног: признаки жировой дегенерации; диагностирована начальная стадия миофибрилярной миопатии 1-го типа. Риск развития каждой болезни для потомства сына — 50 %.

Данный случай — пример не только информативности, но и ограничений ВПС, в данном случае ПЭС. Клинический прогноз церебральных гемангиом неопределенный: они могут остаться «молчащими».

Клинический случай 9

Семья обратилась по поводу болезни 3 сыновей: 11-летних дизиготных близнецов и 5-летнего мальчика. Ранее детям проведено панельное ВПС «Нервно-мышечные болезни», у всех в гене SPTAN1 найден не описанный ранее как патогенный вариант с.1311_1312dup, р.(Val438Glufs*2) в гетерозиготном состоянии, у младшего, кроме того, обнаружен ранее описанный как вероятно патогенный гетерозиготный вариант с.334G>A, р.(Gly112Ser) в гене LITAF.

Мать 35 лет считает себя здоровой, данных о неврологических болезнях у ее родных нет. При осмотре отмечены «полые» стопы, оживление сухожильных рефлексов с рук и коленных с расширением зон вызывания, кистевой аналог рефлекса Россолимо D; атаксии нет. ЭНМГ: нет признаков поражения нервно-мышечного аппарата.

У 39-летнего отца имеются жалобы на неполное разгибание в левом локтевом суставе (с детства), ограничение подъема рук и слабость кистей (после 20 лет), деформацию стоп. У его 73-летней матери отмечаются сходная, но более выраженная деформация стоп (планируется операция на стопе), трудности ходьбы в последние годы. В 20 лет после травмы появилась боль в коленном суставе, в 21 год диагностирован ревматический артрит, в 24 года проведено эндопротезирование коленного сустава; трудностей в быту и работе не испытывает. ЭНМГ: демиелинизирующая ПНП. При осмотре:

общая гипотрофия без локальных амиотрофий, тугоподвижность и умеренная деформация пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, «полые» стопы с молоткообразной деформацией пальцев; умеренная слабость кистей, легкая дистальная слабость ног, рефлексы сохранены, гипестезия стоп, походка обычная, может идти на носках и пятках; мелкоразмашистый тремор пальцев рук при напряжении.

У мальчика 11 лет жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, измененную походку. Многоплодная беременность протекала с угрозой прерывания, роды в срок, родился 1-м, с МТ 2800 г, длиной тела 48 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов; до 1 мес близнецы находились в стационаре с диагнозом перинатального поражения центральной нервной системы, состояние не было тяжелым. Ранее развитие по возрасту, пошел в 13 мес. Хорошо учится. Офтальмолог: расходящееся наружное косоглазие, гиперметропический астигматизм. Ортопед: врожденная мышечная кривошея, С-образный сколиоз, сгибательная контрактура тазобедренных и голеностопных суставов, плосковальгусная деформация и эквинусная установка стоп. Уровень КФК в норме. При осмотре: страбизм, гипотрофия мышц голеней и стоп, снижение силы разгибателя I пальца стоп, сухожильные рефлексы с рук оживлены, с ног — повышены, с расширением зон вызывания, патологические кистевые знаки, непостоянно симптом Бабинского, ходит на носках неустойчиво, на пятках — с трудом, атаксии нет. Речь, интеллект не нарушены.

У брата — дизиготного близнеца сходная клиническая картина.

У брата 5 лет пре-/перинатальной патологии не было, пошел в 13 мес, есть негрубая задержка речевого развития (дислалия); посещает детский сад. При осмотре: вальгусная установка стоп; непостоянно расходящееся косоглазие; мышечная гипотония, умеренная слабость пальцев кистей, разгибателей и пальцев стоп; рефлексы с рук средней живости, коленные — оживлены с расширением зон, ахилловы — снижены, пирамидных знаков нет, неустойчиво ходит на носках и пятках, походка с элементами паретической, неустойчивая.

При семейном секвенировании по Сэнгеру подтверждены ВПС-находки у детей, вариант *SPTAN1* в гетерозиготном состоянии найден у матери, вариант *LITAF* — у отца. Происхождение варианта у матери (унаследован? *de novo*?) не выяснено, у отца, очевидно, унаследован.

Ген *SPTAN1* связан с несколькими АД-болезнями, в частности спастической параплегией (spastic paraplegia, SPG) 91-го типа (OMIM: 629538), характеризующейся значительным клиническим разнообразием, в том числе внутрисемейным, — по возрасту начала (чаще детский), наличию/отсутствию сопутствующих симптомов (атаксия, ПНП). В данном случае у матери отмечается субклиническая SPG 91-го типа, у старших сыновей пирамидная симптоматика более выражена, имеющаяся у них гипотрофия голеней может быть проявлением ПНП при SPG

91-го типа. Ген *LITAF* ассоциирован с АД-НМСН 1С (OMIM: 601098). Клиническая картина отца согласуется с этой формой, обычно имеющей нетяжелое течение (ходьба сохраняется до конца жизни), болезнь его матери — с АД-наследованием; в фенотип отца вносит вклад негенетическая суставная патология. Младший ребенок имеет нетяжелую сочетанную симптоматику, соответствующую начальной стадии болезней. Без ВПС обе семейные болезни не были бы распознаны.

Клинический случай 10

Девочка 12 мес, единственный ребенок в семье, направлена с подозрением на врожденную миопатию (ВМ). С периода новорожденности наблюдались синдром «вялого ребенка», дыхательная недостаточность, в дальнейшем — выраженная ЗМР с небольшой положительной динамикой. Ранее методом анализа ДНК исключена спинальная мышечная атрофия 5q. ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения. Уровень КФК в норме. При осмотре: МТ 7500 г, внешних признаков дисморфогенеза нет; контрактур нет; мышечная гипотония, арефлексия; пытается держать голову в вертикальном положении, повернуться; в положении лежа двигает руками и ногами, берет предметы, сидит с поддержкой, опоры на ноги нет; психическое и предречевое развитие в норме. Клиническая картина соответствовала ВМ.

При ПЭС с семейной верификацией найдены 3 ранее не описанных варианта в гетерозиготном состоянии: с.4226C>T, p.(Thr1409Met) в гене альфа-3-цепи коллагена COL6A3, возникший *de novo*, а также отцовский вариант с.6578A>G, p.(Gln2193Arg) и материнский с.8794A>G, p.(Met2932Val) в гене мышечных рианодиновых рецепторов RYR1.

Патогенные варианты COL6A3 в гетерозиготном состоянии вызывают АД-ВМ Бетлема, ее особенность — врожденные/ранние контрактуры суставов, отсутствующие у данной пациентки, но признак не является облигатным. Ген RYR1 связан с рядом форм, из которых фенотип девочки согласуется с нетяжелой AP-«болезнью малых стержней».

Таким образом, диагностированы 2 болезни из группы ВМ. Лечение неспецифичное; нужно учитывать риск злокачественной гипертермии при RYR1-связанной патологии. Семья не планирует деторождение. По заочным катamnестическим сведениям, наблюдается ограниченная положительная динамика: в 1,5 года появилась опора на ноги, в 2,5 года — ходьба с поддержкой, с 3 лет девочка неуверенно ходит без опоры дома; из положения лежа не встает; сидит без опоры; в вертикальном положении держит голову, лежа — приподнимает; отмечена легкая тугоподвижность I пальцев стоп, другие суставы гиперподвижны. Речь: с 2 лет — слова, с 2,5 года — короткие фразы.

В этом случае обоснованный клинический диагноз ВМ неожиданно разделен на 2 формы с пересекающимися фенотипами; нозологические диагнозы — результат ВПС.

Клинический случай 11

Девушка 18 лет консультирована в связи с подозрением на НМСН. Родители разных национальностей (мать — татарка, отец — русский) и сестра 23 лет здоровы. Преморбидно — дефицит МТ с раннего возраста и связанное с этим позднее менархе (в 17 лет); быстро уставала, но справлялась с повседневными нагрузками. Заболела месяц назад остро: без видимых причин появились отеки и боль коленных, голеностопных суставов, кистей, боли в стопах при ходьбе; была госпитализирована. При ультразвуковом исследовании суставов найдены признаки синовита, при ЭНМГ — аксональной ПНП, при биопсии мышц — миозита; выявлено небольшое повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы, КФК (377 Ед/л). Предполагали миозит, острую воспалительную полинейропатию, синдром Гийена—Барре. В течение 1–2 мес отеки и боль уменьшились, но появились слабость ног и онемение стоп, еще больше снизилась МТ; при повторном обследовании отмечено значительное повышение уровней КФК (1156 Ед/л; норма — до 145 Ед/л), лактатдегидрогеназы (1160 Ед/л; норма — до 248 Ед/л), трансаминаз. На первый план в дифференциальной диагностике вышла генетическая патология. При осмотре: рост 164 см, МТ 30 кг (3,9 SD), индекс МТ 11,15 кг/м² (выраженный дефицит МТ). В неврологическом статусе: птоза глазодвигательных нарушений нет, сила мимических мышц в норме; слабость мышц шеи, брюшного пресса (из положения лежа встает с поддержкой); генерализованная атрофия мышц конечностей, слабость больше дистальная (в кистях 2–3 балла; пациентка не встает на носки и пятки) с распространением на проксимальные отделы ног (из положения сидя пациентка встает с опорой на руки), гипорефлексия рук, арефлексия ног, поверхностная гипестезия стоп и голеней, снижение глубокой чувствительности стоп; интенция при пальценосовой пробе, неустойчивость в позе Ромберга (сенситивная атаксия), походка негрубо паретическая; речь, интеллект сохранены. Глазной патологии нет (осмотрена), слух нормальный.

При ВПС (секвенирование клинического экзона) с верификацией по Сэнгеру «трио» в гене *POLG* найдены 2 самых частых патогенных варианта *p.(Ala467Thr)* и *p.(Trp748Ser)* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Ген *POLG*, кодирующий митохондриальную полимеразу гамма, ответствен за несколько митохондриальных болезней с ядерным наследованием. Самым частым является АР-синдром SANDO — наиболее близкий к фенотипу нашей больной, включающему аксональную ПНП с болевым синдромом (характерным для *POLG*-связанной ПНП) и миопатию со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам. Многообразные симптомы SANDO не являются обязательными или могут появиться позже.

Вторая находка относится к митохондриальной ДНК: в гене *MT-TL1* обнаружен частый патогенный вариант *m.3243A>G* в состоянии гетероплазмы. Уровень гетероплазмы у пациентки составил 50 % в клетках крови

и 86 % в клетках мочевого осадка, у матери — 28 и 68 % соответственно, у сестры — 27 % в клетках крови. При газовой хроматографии мочи выявлено резко повышенное содержание лактата — 292,36 мМ/моль (норма 0–25 мМ/моль).

Вариант *m.3243A>G*, описанный при различных митохондриальных болезнях, является основным для синдрома MELAS. Типичных церебральных симптомов синдрома MELAS и изменений МРТ ГМ у больной нет, но вероятно их появление в дальнейшем. У 49-летней матери и сестры с меньшим уровнем гетероплазмы нет «митохондриальных» симптомов.

Таким образом, диагностированы 2 митохондриальные болезни, пересекающиеся по наличию миопатии. Для потомства пациентки риск развития синдрома SANDO низкий, риск развития *MT-TL1*-связанной болезни неопределенный. Митохондриальную патологию можно было заподозрить клинически, но 2 болезни с разным наследованием стали неожиданностью; оба диагноза — заслуга ВПС.

Клинический случай 12

Девочка 6 лет направлена по поводу эпизода рабдомиолиза. Родители и сестра 9 лет здоровы. Преморбидной патологии не было. В 5 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции с гипертермией до 38,5 °C возникли слабость и боли в ногах, отмечена красно-бурая окраска мочи. Выявлено резкое повышение уровней КФК (13 1200 Ед/л), трансаминаз, лактатдегидрогеназы; диагноз: полимиозит, синдром рабдомиолиза, миоглобинурия. Состояние нормализовалось, подобные эпизоды не повторялись, но сохранялся высокий уровень КФК — до 2000 Ед/л. На момент обращения жалоб нет, изменений в статусе не найдено. Предположена АР-миоглобинурия. Проведено панельное ВПС «Нервно-мышечные болезни» с верификацией по Сэнгеру. Находки: 1) в гене *CPT2* — однократно описанный ранее вариант *p.(Met32Thr)* в гетерозиготном состоянии, обнаруженный также у матери; 2) в гене *CAPN3* — ранее описанные как патогенные варианты *p.(Phe200Leu)* и *p.(Arg748Gln)* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Сестра их не унаследовала.

Ген карнитилпальмитоилтрансферазы II *CPT2* связан с несколькими клиническими формами недостаточности фермента, включая стресс-индуцированную миопатию (ОМIM: 255110). Болезнь с типичным началом в подростковом или взрослом возрасте и приступообразным течением чаще имеет АР-наследование, также есть АД-формы с неполной пенетрантностью гена (в данном случае мать пациентки здорова). Стрессовым фактором, очевидно, явилась интеркуррентная инфекция.

Клинически более значимы находки в гене *CAPN3*, ответственном за самую частую АР-поясноконечностную МД (ПКМД R1, ОМIM: 253600) с типичным началом в подростковом/юношеском возрасте. При повторном осмотре девочки отмечены снижение коленных рефлексов и легкая ретракция ахилловых сухожилий. Диагностиро-

вана субклиническая ПКМД R1, объясняющая стойко повышенную активность КФК (при СРТ2-связанной болезни вне обострений активность КФК нормальна). Вскоре в семье проведена пренатальная ДНК-диагностика ПКМД R1: у плода найден отцовский вариант *CAPN3* в гетерозиготном состоянии, генетический прогноз благоприятный.

Как в случаях 10 и 11, двойной диагноз был неожиданным, но по другой причине: ПКМД R1 выявлена на субклинической стадии, ее полное проявление — вопрос времени.

Наблюдения разнообразны по болезням, составляющим “double trouble” (23 клинико-генетические формы: 11 с АД-наследованием, 10 с АР-наследованием, по 1 с X-сцепленным и митохондриальным наследованием), диагностическим ситуациям (долабораторные диагнозы 2 НБНС и их подтверждение; клиническая картина, не укладывающаяся в один диагноз, и поиск второй болезни; неожиданная находка при ВПС), методам ДНК-анализа. Помимо частых и относительно частых диагностированы редкие НБНС: врожденная миастения 12-го типа, миофибриллярная миопатия 1-го типа, НМСН 1С, стресс-индуцированная миопатия, SPG 91-го типа, НИР 53-го типа. При молекулярно-генетическом обследовании пациентов наряду с известными патогенными вариантами выявлены 8 ранее не описанных вариантов в 7 генах. Обнаружены нестандартные молекулярно-генетические ситуации: структурный вариант с вовлечением причинного гена (случай 8), высоковероятная однородительская дисомия (случай 5), редкая молекулярная форма синдрома НИР (случай 6).

Как и в наших наблюдениях, в литературе о неврологических “double troubles” преобладают описания, включающие НМБ — одну или обе в паре [4, 5, 15, 18–21]. Есть целые серии таких случаев. А. Рума и соавт. [5] проанализировали группу из 157 взрослых пациентов с молекулярно верифицированной лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа, прошедших в 2017–2022 гг. через специализированный центр. У 14 (8,9 %) пациентов из 11 семей была вторая НБНС, подтвержденная анализом ДНК: миотоническая дистрофия 1-го или 2-го типов, спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа, хорея Гентингтона, ПКМД R1, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, митохондриальная миопатия. Интересно, что среди вторых НБНС преобладали болезни экспансии нуклеотидных повторов: 4 из 7 нозологических форм, 8 из 11 семей. Сочетание лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа с ненаследственными нервными болезнями, казалось бы, более частое, отмечено у 5,8 % пациентов. А. Granger и соавт. [4] провели поиск взрослых пациентов с сочетанием МД и другой мышечной болезни среди пациентов клиники Мэйо за 2004–2020 гг. У 7 пациентов из 6 семей диагностированы 2 наследственные мышечные болезни, верифицированные анализом ДНК. Комбинации были разнообразны: АД-МД Эмери–Дрейфуса и АР-ПКМД; АР-ПКМД и ВМ; 2 дистальные

АД-МД; миотоническая дистрофия 1-го или 2-го типов и миотония Томсена. Рассматривается вероятный вклад каждой болезни в фенотип. Например, у пациента с МД Эмери–Дрейфуса (ген *LMNA*) и ПКМД (ген *FKRP*) нетяжелая проксимальная миопатия с умеренно повышенным уровнем КФК могла быть связана с обеими формами, нарушение сердечного ритма — с первой формой, эпизоды рабдомиолиза при нагрузке — со второй. Сочетание МД с ненаследственными или многофакторными мышечными болезнями найдено лишь в 5 случаях. Оба исследования иллюстрируют значительную частоту сочетанных НБНС даже в группах с ограниченным составом болезней.

Как в представленных нами случаях 1 и 2, наличие 2 НБНС, особенно частых, может быть явным клинически, до ДНК-диагностики [1, 15, 19, 21]. Подсказку могут дать генеалогические данные, однако, как в случае 9, в ряде наблюдений семейный характер болезней выяснялся ретроспективно. Так, у юноши с симптомами ПНП и миотонии диагностировали НМСН 1А (дупликация в гене *PMP22*, унаследованная от отца) и миотонию Томсена (гетерозиготный вариант *CLNC1* материнского происхождения), но признаки болезней клинически здоровых родителей выявили только при ЭНМГ [19]. В семье, где 2 брата и мать страдали SPG 4-го типа, у одного из братьев с присоединившимися птозом, офтальмоплегией и дизартрией диагностировали окулофарингеальную МД. Выяснилось, что нераспознанные симптомы этой МД имели умерший отец и его родственники. У второго брата с SPG 4-го типа исключили окулофарингеальную МД, но выявили нейрофиброматоз 1-го типа. Это крайне редкий пример 3 НБНС в семье [6]. В другом случае особой редкостью является не только сочетание 3 наследственных болезней, но и одна из них. У 44-летнего пациента с легким НИР и поликистозом почек, унаследованным от матери, в 42 года появились спастический парез, тремор, тазовые расстройства, МРТ-картина лейкодистрофии. Методом ПЭС были обнаружены патогенный вариант в связанном с АД-поликистозом почек гене *PKD1*, найденный также у матери, и 2 патогенных варианта в гене фенилкетонурии *PAH* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Выявив затем гиперфенилаланинемию, диагностировали очень редкую фенилкетонурию с поздним началом и фенотипом лейкодистрофии. Кроме того, в поисках причины раннего НИР провели хромосомный микроматичный анализ: была обнаружена микродупликация 15q11.2, унаследованная от матери с нормальным интеллектом и известная как ассоциированная с когнитивными и поведенческими нарушениями при неполной пенетрантности [8].

В наших и описанных в литературе наблюдениях преобладают НБНС детского и юношеского возраста, но есть случаи “double trouble” с обеими поздними болезнями, как у 70-летней женщины с прогрессирующей наружной офтальмоплексией плюс и нетяжелой

хореей Гентингтона, манифестировавшими в 55 и 64 года соответственно [22].

В большинстве случаев “double trouble” наследственных болезней — случайная. Риск сочетания АР-болезней, в том числе редких, повышен в инбредных семьях [23]. Пример — 2 турецкие инбредные семьи. В первой семье при ПЭС у 2 сестер со спастическим парапарезом диагностировали редкую АР-SPG 76-го типа и у одной из них подтвердили клинический диагноз периодической болезни [24]. В другой семье ПЭС выявило SPG 76-го типа у брата и сестры, а также АР-ПКМД R2 у сестры; вторую болезнь сестры не предполагали, ее наличие объяснило клинические различия у сибсов [25]. Вместе с тем кровное родство родителей, настораживающее в отношении АР-патологии, не снижает вероятности болезней с другим наследованием, как в описанном нами случае 6 с редкой АР- и частой АД-НБНС у ребенка. У пациента из инбредной семьи сочетались АР-SPG 18-го типа и нетяжелая АД-НМСН 2A2A [26]. В другой инбредной семье, где 4 ребенка страдали АР-цитруллинемией 1-го типа, у одной из пациенток на 2-м году жизни появились стойкие гиперкинезы, считавшиеся проявлением семейной болезни, хотя они для нее нехарактерны и отсутствовали у больных сибсов; лишь в 13 лет ей провели ПЭС, обнаружившее частый патогенный вариант *de novo* в гене *ADCY5*, связанном с АД-пароксизмальной дискинезией. ДНК-диагностика цитруллинемии ранее была проведена на основе панели, в которую ген *ADCY5* не входил [27].

Неожиданная вторая находка может быть связана с неполной пенетрантностью/экспрессивностью гена. У российской пациентки с начавшимся на 4-м десятилетии спастическим парапарезом при панельном ВПС в ответственном за АД-SPG 4-го типа гене *SPAST* был найден патогенный вариант p.(Cys28Leufs*20), унаследованный от матери с такой же клинической картиной, и — неожиданно — патогенный вариант p.(Val405Met) в связанном с АД-SPG 3-го типа гене *ATL1*, унаследованный от отца, не имевшего даже субклинических симптомов болезни [16]. Еще одна крайне редкая ситуация, связанная с SPG 3-го и 4-го типов, была в итальянской семье. У юноши с нетяжелым спастическим парапарезом при секвенировании генов частых SPG в гене *ATL1* нашли патогенный вариант p.(Arg415Trp) в гетерозиготном состоянии. У считавшей себя здоровой матери выявили субклинические признаки SPG, однако вариант *ATL1* отсутствовал. При продолжении ДНК-диагностики у матери и 7 ее родственников, клинически здоровых, но имевших легкие пирамидные симптомы, обнаружили гетерозиготный вариант c.751insA в гене *SPAST*. У клинически здорового отца с отмеченными при осмотре высоким сводом стоп и гиперрефлексией ног найден вариант *ATL1*, унаследованный сыном [28].

Во многих случаях “double trouble” наблюдалось не только суммирование симптомов, но взаимное утяжеление болезней [1, 17, 18, 21, 29–31]. Например, в боль-

шой итальянской семье 6 ее членов страдали SPG 4-го типа, 7 — лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа, 4 — обеими болезнями с более тяжелой картиной каждой [1]. Однако это не является правилом. У пациентки с SPG 4-го типа и спинальной мышечной атрофией 5q 3-го типа обе болезни протекали нетяжело; авторы предположили, что спастичность ног частично компенсирует их слабость [3]. В другом случае нетяжелое течение имели сочетанные спинальная мышечная атрофия 5q 3-го типа и НМСН 1A [32]. У наблюдавшейся до 12 лет девочки с сочетанием АД-энцефалопатии с нарушением развития и эпилепсией 42-го типа (ген *CACNA1A*) и АР-недостаточности комплекса I дыхательной цепи митохондрий (ген *NDUFB3*) течение было более легким, чем можно ожидать в начале болезни на 1-м году жизни [14]. Из представленных нами наблюдений можно отметить атипичное врожденное начало и тяжесть врожденной миастении 12-го типа (случай 5), но для связи их с сопутствующим синдромом Мартина—Белл нет оснований. В других случаях большая тяжесть болезней по сравнению с типичным течением каждой в отдельности не отмечена. Из 4 диагностированных синдромальных НИР только синдром Ретта (случай 1) имел яркую типичную картину, тогда как при синдромах Мартина—Белл, Энджельмена и Смит—Магенис (случаи 5–7) не было характерных для этих синдромов отличительных особенностей внешности и поведения, позволяющих предположить их по фенотипу.

Иногда симптомы нераспознанной второй болезни считают ятрогенными. Когда у девушки с 6-летним стажем болезни Вильсона—Коновалова возникли провоцируемые нагрузкой дизартрия, дисфагия, нарушение движений языка, их расценили как побочный эффект D-пенициллина в виде миастенической реакции, но в результате обследования диагностировали сероположительную генерализованную миастению с преимущественным поражением бульбарных мышц. Напротив, стойкое умеренное повышение уровней трансаминаз и КФК у мужчины, с детства страдавшего болезнью Вильсона—Коновалова, объясняли несоблюдением режима терапии, но после появления миалгии при физической нагрузке диагностировали болезнь Мак-Ардля (гликогеноз V типа) [2].

Наиболее сложно клинически распознать сочетание НБНС одной гетерогенной группы со сходным фенотипом (НМСН, МД, моногенные эпилепсии и т.п.), особенно если нет подсказки в семейном анамнезе. Такое чаще выявляется неожиданно при ВПС, как в случае 10. За находками в генах болезней одной группы может стоять не просто совпадение, но редкий молекулярный механизм. Пример — мексиканская семья, где у 10-летнего пробанда с тяжелой аксональной ПНП обнаружили варианты 2 генов НМСН в гетерозиготном состоянии: частый патогенный вариант испанского происхождения p.(Gln163*) в гене *GDAP1*, ответственном за НМСН 2K (в основном АР, редко

АД), и вероятно патогенный р.(Leu741Val) в гене *MFN2*, связанном с НМСН 2А2А (в основном АД, редко АР). При обследовании семьи гетерозиготный вариант *GDAP1* найден у отца и брата, *MFN2* — у матери и другого брата, у всех не было симптомов и ЭНМГ-признаков НМСН. Авторы предположили дигенное наследование НМСН у пробанда [33].

Сходные симптомы возможны и у сочетанных болезней разных групп, например синдрома Дауна (СД) и ранних НМБ [34–37]. Характерные для СД мышечная гипотония, ЗМР, подверженность легочным инфекциям могут отсрочить выявление НМБ. Так, тяжелые легочные инфекции у ребенка с СД связывали с типичными для синдрома нарушениями иммунитета, но в 3 мес провели ПЭС в поисках другой возможной причины иммунных расстройств и неожиданно выявили СМА5q (1-й тип) [37]. У девочки с СД и отсутствием ходьбы только в 6 лет диагностировали СМА5q (2-й тип) [34]. У мальчика с СД, гипотонией, арефлексией и выраженной ЗМР в 1,5 года обнаружили высокий уровень КФК, признаки МД в мышечном биоптате и при панельном ВПС диагностировали мерозин-дефицитную врожденную МД [35].

В большинстве публикаций последних 2 десятилетий, как и наших наблюдений, ДНК-диагностику проводили методами ВПС. Вместе с тем таргетная молекулярно-генетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика ряда НБНС, особенно частых, сохраняет свои позиции и при обоснованном клиническом диагнозе имеет такие плюсы, как меньшие сроки выполнения и затратность. Таргетные методы, использованные в случаях 1–6, остаются в арсенале лабораторий МГНЦ.

Предположенная по данным ВПС “double trouble” требует разносторонней проверки (соответствие фенотипов, сегрегация найденных вариантов в семье, в ряде случаев — анализ их патогенности) и не всегда подтверждается. Примеры — 2 российских случая [38, 39].

Клиническая картина 15-летнего пациента включала атаксию и симптомы НМБ с дистальной амиотрофией и высоким уровнем КФК. При ПЭС выявили 2 патоген-

ных варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SYNE1*, ответственном за АР-спиноцереbellарную атаксию 8-го типа, а также 3 варианта неопределенной значимости в гене *DYSF* (дисферлин), связанном с несколькими АР-МД. Рассматривали возможность “double trouble”, но данные ЭНМГ, МРТ мышц и сегрегация вариантов *DYSF* позволили исключить МД [38]. В другой семье у ребенка с тяжелым поражением центральной нервной системы при ПЭС с семейной верификацией обнаружили патогенный гетерозиготный вариант *de novo* в гене *ATP1A2* и диагностировали энцефалопатию с нарушением развития и эпилепсией 98-го типа. Кроме того, в гене *SPART*, ответственном за АР-SPG 20-го типа, нашли 2 варианта неопределенной значимости в компаунд-гетерозиготном состоянии. Общий симптом 2 болезней — ранний спастический парез. Хотя сегрегация вариантов *SPART* соответствовала АР-наследованию, при исследовании на уровне матричной РНК их патогенность не подтвердилась, SPG 20-го типа была исключена [39].

Представленные клинические случаи и данные литературы говорят о том, что независимое сочетание НБНС перестало считаться крайней редкостью, с развитием ВПС такие случаи выявляются систематически — в результате направленного поиска 2 болезней или неожиданно — и не всегда легко. Даже при подтвержденном диагнозе, но явно атипичных симптомах и/или течении целесообразно продолжить обследование на предмет возможной второй болезни. С другой стороны, диагностическая значимость ВПС-находок требует клинического и генетического подтверждения, для которого нередко привлекают методы РНК-анализа. Определенные ограничения методов ВПС важно учитывать в их выборе и трактовке результатов. При всех преимуществах ВПС таргетная ДНК-диагностика не утратила своей роли, многие НБНС диагностируются рутинными генетическими методами. Как и в клинической нейрогенетике в целом, в решении вопросов “double trouble” очень важно взаимодействие лабораторных генетиков и врачей, за которыми остается последнее слово.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Scarlato M., Nuara A., Gerevini S. et al. A new double-trouble phenotype: fascioscapulohumeral muscular dystrophy ameliorates hereditary spastic paraparesis due to spastin mutation. *Neurol* 2015;62(2):476–8. DOI: 10.1007/s00415-014-7606-2
2. Reuner U., Stremmel W., Weiskirchen R. The interesting case-orphan diseases-double trouble. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2):S74. DOI: 10.21037/atm.2019.04.31
3. Frączek A., Potulska-Chromik A., Bednarska-Makaruk M. et al. Spinal muscular atrophy with an overlapping syndrome — “double trouble” or a potentially better outcome? *Neurol Neurochir Pol* 2020;54(5):475–7. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0060
4. Granger A., Beecher G., Liewluck T. et al. Inherited myopathy plus: double-trouble from rare neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2023;33(2):153–60. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.12.009
5. Puma A., Tammam G., Ezaru A. et al. Double trouble: a comprehensive study into unrelated genetic comorbidities in adult patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy type I. *Eur J Hum Genet* 2025;33(8):1006–14. DOI: 10.1038/s41431-024-01770-0
6. Chelban V., Lynch D., Houlden H., Wood N. Triple trouble: a striking new phenotype or competing genes in a family with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2016;263(6):1232–3. DOI: 10.1007/s00415-016-8103-6
7. Lin X.D., He J.J., Lin F. et al. A “triple trouble” case of facioscapulohumeral muscular dystrophy accompanied

- by peripheral neuropathy and myoclonic epilepsy. *Chin Med J* 2018;131(18):2164–71. DOI: 10.4103/0366-6999.240797
8. Pasquetti D., Gazzellone A., Rossi S. et al. Triple genetic diagnosis in a patient with late-onset leukodystrophy and mild intellectual disability. *Int J Mol Sci* 2023;25(1):495. DOI: 10.3390/ijms25010495
 9. Samuels M., Shields K., Hillman P., Farach L. Rapid whole genome sequencing uncovers a triple diagnosis: X-linked chondrodysplasia punctata, *MECP2*-related disorder, and mosaic Jacobs syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2025;13(2):e70061. DOI: 10.1002/mgg3.70061
 10. Chen Z., Saini M., Jan K., Chai J. Occam's razor or Hickam's dictum: a case of myopathy double trouble. *Ann Acad Med Singap* 2019;48(8):264–7.
 11. Nóbrega P.R., Santana da Costa F.B., Barros Rodrigues P.G. Moyamoya associated with Turner syndrome in a patient with type 2 spinocerebellar ataxia – Occam's razor or Hickam's dictum: a case report. *BMC Neurol* 2022;22(1):381. DOI: 10.1186/s12883-022-02912-x
 12. Spedicati B., Morgan A., Pianigiani G. et al. Challenging Occam's razor: dual molecular diagnoses explain entangled clinical pictures. *Genes (Basel)* 2022;13(11):2023. DOI: 10.3390/genes13112023
 13. Sheikh A.S.F., Lilleker J.B., Chinoy H. Applying Hickam's dictum: a case of adult-onset LGMD21 muscular dystrophy and long QT syndrome. *Rheumatol Adv Pract* 2023;7(2):rkad059. DOI: 10.1093/rap/rkad059
 14. Руденская Г.Е., Шумарина А.О., Антонен А.В. и др. Случай сочетания двух редких неврологических болезней, выявленных панельным экзомным секвенированием. Медицинская генетика 2017;16(11):38–41.
Rudenskaya G.E., Shumarina A.O., Antonets A.V. et al. Coincidence of two rare neurological diseases detected by panel next-generation sequencing. *Meditinskaya Genetika = Medical Genetics* 2017;16(11):38–41. (In Russ.).
 15. Руденская Г.Е., Булах М.В., Миловидова Т.Б., Шагина О.А. Сочетание наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1А типа и поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(11):72–6. DOI: 10.17116/jnevro201811811143
Rudenskaya G.E., Bulakh M.V., Milovidova T.B., Shchagina O.A. Coincidence of hereditary motor and sensory neuropathy type 1A and limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(11):72–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811143
 16. Руденская Г.Е., Кучина А.С., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Случай спастической параплегии с мутациями в генах двух форм: SPG4 и SPG3. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(5):171–6. DOI: 10.17116/jnevro2023123051171
Rudenskaya G.E., Kuchina A.S., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. A case of spastic paraplegia with SPG4 and SPG3 associated mutations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2023;123(5):171–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2023123051171
 17. Шарова М.В., Маркова Т.В., Чухрова А.Л. и др. Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования Ii-типа и синдрома Жубер 17-го типа. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):67–72. DOI: 10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72
Sharova M.V., Markova T.V., Chukhrova A.L. et al. Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type Ii and Joubert syndrome type 17. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72
 18. Vital A., Latour P., Sole G. et al. A French family with Charcot–Marie–Tooth disease related to simultaneous heterozygous *MFN2* and *GDAP1* mutations. *Neuromuscul Disord* 2012;22(8):735–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.04.001
 19. Ardisson A., Brugnoli R., Gandioli C. et al. Double-trouble in pediatric neurology: myotonia congenita combined with Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve* 2014;50(1):145–7. DOI: 10.1002/mus.24205
 20. Comella M., Collotta A., Pavone V. et al. Concomitant *MPZ* and *MFN2* gene variants and Charcot–Marie–Tooth disease in a boy: clinical and genetic analysis-literature review. *Case Rep Pediatr* 2022;2022:3793226. DOI: 10.1155/2022/3793226
 21. Nan H., Wu Y., Cui S. et al. Coexistence of Charcot–Marie–Tooth 1A and nondystrophic myotonia due to *PMP22* duplication and *SCN4A* pathogenic variants: a case report. *BMC Neurol* 2022;22(1):17. DOI: 10.1186/s12883-021-02538-5
 22. Filosto M., Lanzi G., Nesti C. et al. A novel mitochondrial tRNA(Ala) gene variant causes chronic progressive external ophthalmoplegia in a patient with Huntington disease. *Mol Genet Metab Rep* 2016;6:70–3. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.02.001
 23. Lal D., Neubauer B.A., Toliat M. et al. Increased probability of co-occurrence of two rare diseases in consanguineous families and resolution of a complex phenotype by next generation sequencing. *PLoS One* 2016;11(1):e0146040. DOI: 10.1371/journal.pone.0146040
 24. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. *CAPN1* mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol* 2017;264(5):1008–10. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5
 25. Shetty A., Gan-Or Z., Ashtiani S. et al. *CAPN1*: novel mutations expanding the phenotype of hereditary spastic paraparesis. *Eur J Med Genet* 2019;62(12):103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010
 26. Sadr Z., Rohani M., Jamal P., Alavi A. A case report of concurrent occurrence of two inherited axonopathies within a family: the benefit of whole-exome sequencing. *Int J Neurosci* 2024;134(11):1282–87. DOI: 10.1080/00207454.2023.2260091
 27. Pontrucher A., Barth M., Ziegler A. et al. Case report: diagnosis of *ADCY5*-related dyskinesia explaining the entire phenotype in a patient with atypical citrullinemia type I. *Front Neurol* 2023;14:1266686. DOI: 10.3389/fneur.2023.1266686
 28. Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. When atlastin meets spastin. *Clin Genet* 2014;86(5):504–5. DOI: 10.1111/cge.12331
 29. Hodapp J., Carter G., Lipe H. et al. Double trouble in hereditary neuropathy: concomitant mutations in the *PMP-22* gene and another gene produce novel phenotypes. *Arch Neurol* 2006;63(1):112–7. DOI: 10.1001/archneur.63.1.112
 30. Rudnik-Schöneborn S., Weis J., Kress W. et al. Becker's muscular dystrophy aggravating facioscapulohumeral muscular dystrophy – double trouble as an explanation for an atypical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2008;18(11):881–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.06.387
 31. Ricci G., Scionti I., Ali G. et al. Rippling muscle disease and facioscapulohumeral dystrophy-like phenotype in a patient carrying a heterozygous CAV3 T78M mutation and a D4Z4 partial deletion: further evidence for “double trouble” overlapping syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012;22(6):534–40. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.12.001
 32. Jedrzejowska M., Ryniewicz B., Kabzińska D. et al. A patient with both Charcot–Marie–Tooth disease (CMT1A) and mild spinal muscular atrophy (SMA 3). *Neuromuscul Disord* 2008;18(4):339–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.02.001
 33. Fierro R.B., Mora P.H., Zenteno J.C., Villarreal Cortés C. Clinical and molecular evidence of possible digenic inheritance for *MFN2*/*GDAP1* genes in Charcot–Marie–Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2020;30(12):986–90. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.10.003
 34. Tasende M.S., Pauni M., Armando R., Muntadas J. Late diagnosis of spinal muscular atrophy in a patient with Down syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2022;20:e287–90. DOI: 10.5546/aap.2022.e287
 35. Capra A.P., La Rosa M.A., Briguori S. et al. Coexistence of genetic diseases is a new clinical challenge: three unrelated cases of dual diagnosis. *Genes (Basel)* 2023;14(2):484. DOI: 10.3390/genes14020484
 36. Bregvadze K., Abashishvili L., Tatishvili N. et al. Insights into diagnostic difficulties in spinal muscular atrophy: a case report series. *Front Genet* 2024;15:1502444. DOI: 10.3389/fgene.2024.1502444

37. Gupta B., Mohamed M., Sohal S. et al. A rare genetic intersection: Down syndrome with coexisting spinal muscular atrophy. *Cureus* 2024;16(8):e67243. DOI: 10.7759/cureus.67243
38. Kuchina A., Murtazina A., Borovikov A. et al. Challenging diagnosis of a patient with two novel variants in the *SYNE1* gene. *Int J Mol Sci* 2024;25(19):10841. DOI: 10.3390/ijms251910841
39. Руденская Г.Е., Гусева Д.М., Шагохина О.Л. и др. Энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, вызванная мутацией гена *ATPIA2*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2024;124(6):133–8. DOI: 10.17116/jnevro2024124061133
- Rudenskaya G.E., Guseva D.M., Shatokhina O.L. et al. Developmental and epileptic encephalopathy produced by the *ATPIA2* mutation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2024;124(6):133–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2024124061133

Вклад авторов

Г.Е. Руденская: идея и дизайн статьи, клиническое обследование пациентов/семей, подбор и обобщение клинических случаев и публикаций по теме, написание статьи;
А.С. Кучина, Е.А. Мельник, И.В. Шаркова: клиническое обследование пациентов/семей, подбор клинических случаев и иллюстраций;
Т.С. Нагорнова, В.В. Мусатова, П.А. Чаусова, А.А. Степанова, К.Г. Забудская, Е.Н. Солодовникова, О.А. Шагина: молекулярно-генетическое обследование пациентов/семей, биоинформатический анализ;
Ф.М. Бостанова, Е.Л. Дадали, Л.А. Бессонова, Д.М. Гусева, А.Ф. Муртазина: клиническое обследование пациентов/семей;
О.П. Рыжкова: биоинформатический анализ, подбор клинических случаев.

Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: conception and study design, clinical examination of patients/families, collection and summarization of clinical and genetic data and relevant literature, drafting of the manuscript;
A.S. Kuchina, E.A. Melnik, I.V. Sharkova: clinical examination of patients/families, selection of clinical cases and illustrations;
T.S. Nagornova, V.V. Musatova, P.A. Chausova, A.A. Stepanova, K.G. Zabudskaya, E.N. Solodovnikova, O.A. Shchagina: molecular genetic examination of patients/families, bioinformatic analysis;
F.M. Bostanova, E.L. Dadali, L.A. Bessonova, D.M. Guseva, A.F. Murtazina: clinical examination of patients/families;
O.P. Ryzhkova: bioinformatic analysis, selection of clinical cases.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: <https://orcid.org/0000-0002-3153-7041>
Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
Т.С. Нагорнова / T.S. Nagornova: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>
В.В. Мусатова / V.V. Musatova: <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>
П.А. Чаусова / P.A. Chausova: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>
А.А. Степанова / A.A. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0003-0416-8137>
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>
Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
К.Г. Забудская / K.G. Zabudskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>
Е.Н. Солодовникова / E.N. Solodovnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2406-9016>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The research was performed within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. У взрослых пациентов и родителей детей получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Adult patients or children's parents signed informed consent for molecular genetic testing of blood and data publishing.

Статья поступила: 12.06.2026. **Принята к публикации:** 16.07.2026. **Опубликована онлайн:** 17.09.2026.

Article submitted: 12.06.2026. **Accepted for publication:** 16.07.2026. **Published online:** 17.09.2026.