



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393

УДК 616.74-009.54-06:616.127-007.61

EDN: NKBYXF



Е.В. Резник^{1,2}, А.А. Ковалёва^{1,2}, М.Х. Шурдумова^{1,2},
Д.Е. Емельянович², А.П. Смирнов^{1,3}, В.Ю. Воинова¹

¹ — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия² — ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия³ — ГБУЗ «ГП № 212 ДЗМ», Москва, Россия

LMNA-КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА

E.V. Resnik^{1,2}, A.A. Kovaleva^{1,2}, M.Kh. Shurdumova^{1,2},
D.E. Emelyanovich², A.P. Smirnov^{1,3}, V.Y. Voinova¹

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² — City Clinical Hospital № 31 named after academician G M Savelyeva of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia³ — City Polyclinic № 212 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy

Резюме

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса — редкое заболевание, возникающее вследствие генетического дефекта белков ядерной оболочки, чаще эмерина и ламина А/С. Заболевание проявляется медленно прогрессирующей слабостью лопаточно-плечевой и тазово-перонеальной групп мышц, миодистрофией, первичной контрактурой суставов, а также кардиомиопатией с нарушениями ритма и проводимости. Сердечно-сосудистые осложнения и жизнеугрожающие аритмии — основная причина смерти таких пациентов в молодом возрасте. В зависимости от ведущих симптомов и наследственного анамнеза больные попадают в поле зрения разных клиницистов — неврологов, кардиологов, аритмологов, ортопедов, — часто недостаточно информированных о данном заболевании, что препятствует диагностике, своевременной профилактике и лечению осложнений. В данной статье рассмотрены данные эпидемиологии, патофизиологии, особенности течения, диагностики, подходы к ведению сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса с развитием LMNA-кардиомиопатии. А также представлен клинический случай данного заболевания.

Ключевые слова: Эмери-Дрейфуса, кардиомиопатия, ламинопатия, LMNA, мышечная дистрофия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «LMNA-кардиомиопатия при мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Благодарности

Авторы благодарят сосудистого хирурга, аритмолога, кардиолога ГБУЗ ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ Овчинникова Роман Сергеевича, ординаторов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Гована Навина, Кузнецову Полину Сергеевну за помощь в подготовке работы к публикации

Статья получена 11.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 31.07.2024 г.

Принята к публикации 27.08.2024 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Ковалёва А.А., Шурдумова М.Х. и др. LMNA-КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА. Архив внутренней медицины. 2024; 14(5): 381-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393. EDN: NKBYXF

Abstract

Emery-Dreifuss muscular dystrophy is a rare disease resulting from a genetic defect in nuclear envelope proteins, most commonly in emerin and lamin A/C. The disease is characterized by slowly progressing weakness of the scapular-brachial and pelvic-peroneal muscle groups, myodystrophy, primary joint contracture and cardiomyopathy with rhythm disorders and conduction abnormalities. Cardiovascular complications and life-threatening arrhythmias are the main cause of death in such patients at a young age. Depending on the leading symptoms and family history, patients are under the care of different specialists. Unfortunately, neurologists, cardiologists, cardio surgeons and orthopedics are not well informed about this rare condition and thus the disease tends to be not diagnosed in time. This article examines the data of epidemiology, pathophysiology, features of the course, diagnosis, approaches to the management of cardiovascular pathology in progressive Emery-Dreyfus muscular dystrophy with the development of LMNA cardiomyopathy. A clinical case of this disease is also given.

Key words: Emery-Dreifuss, cardiomyopathy, laminopathy, LMNA, muscular dystrophy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Acknowledgements

The authors would like to thank the cardio surgeon, arrhythmologist, cardiologist of the City Clinical Hospital named after G.M. Saveleva, Ovchinnikov R.S. and residents of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia Govan Naveen and Polina S. Kuznetsova for help with preparing this work for publication.

Article received on 11.04.2024

Reviewer approved 31.07.2024

Accepted for publication on 27.08.2024

For citation: Resnik E.V., Kovaleva A.A., Shurdumova M.Kh. et al. LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 381-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393. EDN: NKBYXF

AB — атриовентрикулярный(ая/ое/ые), ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЖТА — жизнеугрожающая желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, МАПК — митоген-активируемая протеинкиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТП — трепетание предсердий, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиографии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭХО-КГ — эхокардиография

Введение

В 1960-х гг. два невролога Э.Э. Эмери и Ф. Дрейфус выявили уникальную группу пациентов с наследственным мышечно-кардио-суставным синдромом. По сравнению с ранее описанными мышечными дистрофиями Дюшена и Беккера клиническое течение заболевания было более доброкачественным [1]. Синдром был назван мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса (ЭДМД). Для нее характерна триада симптомов:

1. Медленно прогрессирующие дистрофии и слабость в лопаточных, плечевых и малоберцовых мышцах, которые чаще начинают проявляться в возрасте от 3 до 15 лет. Потеря самостоятельного передвижения наблюдается лишь в крайних случаях [2].
2. Ранние контрактуры сгибателей локтевых суставов, ахилловых сухожилий и разгибателей шеи. Последнее часто появляются в первое десятилетие жизни, но усугубляются и начинают беспокоить пациента в подростковом возрасте [3].
3. Поражение сердца начинает клинически проявляться обычно на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Чаще наблюдаются предсердные и желудочковые тахикардии, нарушения проводимости, кардиомиопатия (КМП) с развитием сердечной недостаточности (СН). Частота СН может превышать 60 % у паци-

ентов старше 50 лет с мутациями в гене *LMNA* [4]. Кардиальные проявления могут предшествовать развитию слабости скелетных мышц. По сравнению с общей популяцией, женщины-носительницы ЭДМД имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже при отсутствии выраженных нервно-мышечных симптомов [1].

Патогенез

Патогенез ЭДМД связан с генами, кодирующими белки: эмерин — ген *EMD*, ламин — *LMNA*, несприн 1 — *SYNE1*, несприн 2 — *SYNE2*, фактор Н-подобного протеина 1 — *FHL1*, и трансмембранного протеина 43 — *TMEM43*. Они соответствуют конкретным подтипам ЭДМД: ЭДМД 1 (ген *EMD*), ЭДМД 2 (*LMNA*), ЭДМД 3 (*LMNA*), ЭДМД 4 (*SYNE1*), ЭДМД 5 (*SYNE2*), ЭДМД 6 (*FHL1*), ЭДМД 7 (*TMEM43*) (рисунок 1) [5,6]. Согласно базе данных наследования Менделя у человека (OMIM), гены *SUN1*, *SUN2*, кодирующие одноименные белки внутренней ядерной мембраны, и *TTN* (кодирует титин) также потенциально связаны с фенотипом ЭДМД [7]. Мутации в генах *LMNA* и *EMD* являются самыми частыми причинами ЭДМД, на их долю приходится около 40 % случаев ЭДМД [2].

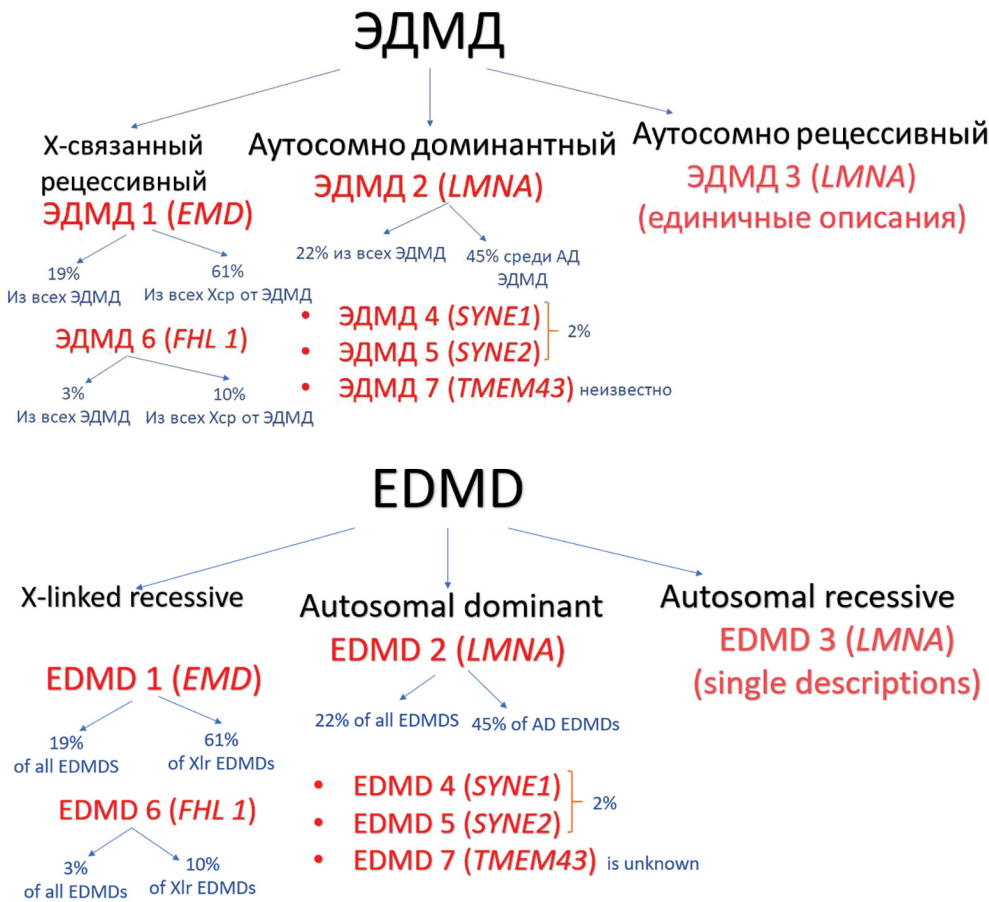


Рисунок 1. 7 генетических вариантов мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса

Примечание: ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, EMD — эмерин, LMNA — ламин, SYNE1 — несприн 1, SYNE2 — несприн 2, FHL1 — фактор H-подобного протеина 1, TMEM43 — трансмембранный белок 43, Xср — X-сцепленный рецессивный, АД — аутосомно-доминантный

Figure 1. 7 genetic variants of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.

Note: EDMD — Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EMD — emerin protein genes, LMNA — lamin protein gene, SYNE1, SYNE2 — genes of proteins nesprin-1, nesprin-2, respectively, FHL1 — gene factor H-like protein 1, TMEM43 — transmembrane protein 43, Xlr — X-linked recessive, AD — autosomal dominant

С 1986 г. после открытия первого ответственного за заболевание гена *EMD* началась молекулярная эра диагностики ЭДМД. Мутация в этом гене приводит к нарушению выработки белка эмерина, тип наследования — X-сцепленный [6,8].

В 1999 г. было обнаружено, что с ЭДМД 2 связан ген *LMNA*, локализованный на длинном плече хромосомы 1 (1q11-q23). Мутации в нем приводят к нарушению структуры и функции белков ламина А/С и клиническим проявлениям ЭДМД, тип наследования чаще всего аутосомно-доминантный [6,9].

Ламины А/С и эмерин являются белками ядерной мембраны и компонентами ядерной пластинки, которая участвует в поддержании архитектуры клетки и служит каркасом для других факторов, участвующих в репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты, организации хроматина и транскрипции [10]. Клетки атриовентрикулярного (АВ) узла, лишенные ламина А, демонстрируют повышенную деформацию ядра и апоптоз [11]. Запускается каскад разрушения пейсмейкерных клеток и кардиомиоцитов, вследствие чего миокард постепенно замещается фиброзной и жировой тканью. Процесс обычно начинается в предсердиях, затем вовлекается АВ узел и в конечном итоге поражаются желудочки (рисунок 2) [2].

Для дефекта ламина А/С характерны широкая клиническая вариабельность, генетическая гетерогенность, разнообразие фенотипов. Мутации в гене *LMNA*, помимо ЭДМД2, ответственны за развитие более десятка заболеваний — ламинопатий, затрагивающих различные

ткани (скелетные мышцы, миокард, жировую ткань, периферические нервы) как изолированно, так и системно (синдром преждевременного старения) [12]. Кардиальные проявления ламинопатий разнообразны: дилатационная КМП (ДКМП), рестриктивная КМП, нарушения проводимости, фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП), злокачественные желудочковые аритмии [13,14].

Потенциальные механизмы патогенеза *LMNA*-КМП:

- гаплонедостаточность (одной копии гена недостаточно для нормальной функции белка, в связи с чем инактивация даже одного из двух аллелей может вызвать болезнь), приводящая к ранней гибели АВ-узловых кардиомиоцитов;
- аномальная организация хроматина;
- аномальная активация пути mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих — серин/треонинкиназа, участвующая в контроле роста и пролиферации клеток);
- аномальная активация пути фактора роста тромбоцитов, приводящая к нарушению метаболизма кальция [15-17].

Тяжесть поражения сердца при ЭДМД часто не соответствует прогрессированию мышечной слабости. Пациенты, имеющие легкое поражение скелетных мышц, могут страдать тяжелыми нарушениями проводимости, требующими имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). У индивидуумов с мутацией в гене *LMNA* часто развивается тяжелая ДКМП и жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости [18].

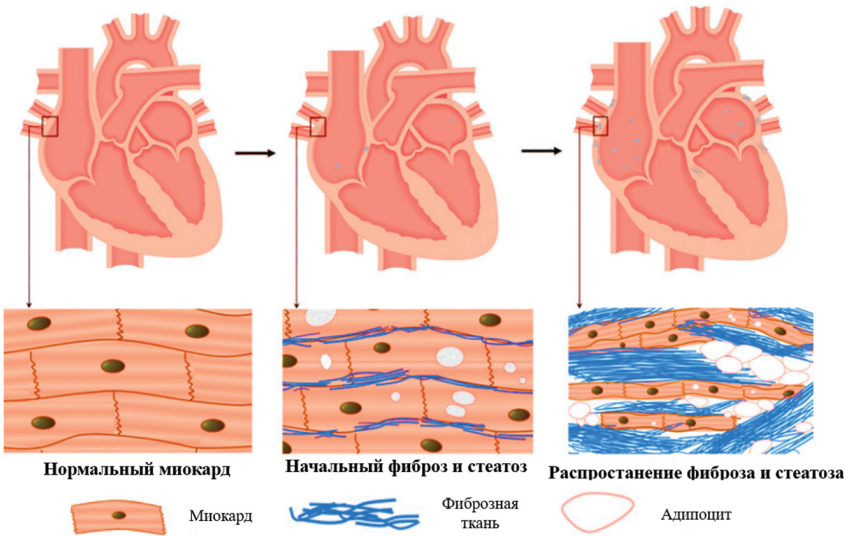


Рисунок 2. Замещение миокарда предсердий фиброзной и жировой тканью с распространением на АВ-узел и затем на желудочки [2]

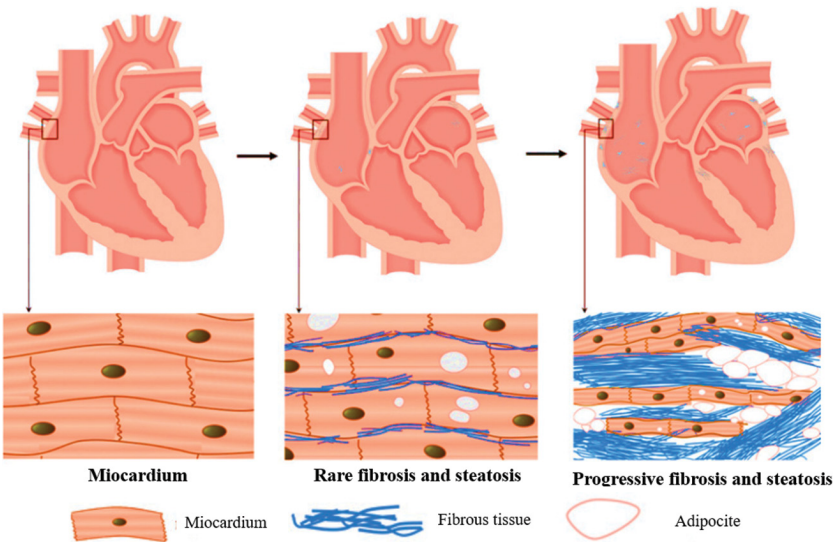


Figure 2. Replacement of atrial myocardium by fibrosis and adipose, which can eventually affect atrioventricular node and ventricle [2]

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
Данное заболевание встречается редко, поражая 0,39 на 100 тыс. (1 на 250 тыс.) человек (таблица 1) [19,20].

Диагностика
Диагностика ЭДМД может быть сложной из-за низкой распространенности и схожести с другими мышечными дистрофиями и ламинопатиями [13, 21].
При подозрении на наличие мышечной дистрофии показаны электронейромиография и биопсия мышц, однако при ЭДМД и других ламинопатиях результаты этих обследований чаще неспецифичны [14, 22].
Важный маркер мышечных дистрофий — уровень креатинфосфокиназы (КФК), который может варьировать от нормальных значений до 5-15-кратного

Таблица 1. Распространенность различных типов ЭДМД [5,20].

Тип ЭДМД	Частота встречаемости
ЭДМД 1	0,13 — 0,2 на 100 тыс. 19 % всех ЭДМД
ЭДМД 2	22 % всех ЭДМД
ЭДМД 3	10 зарегистрированных случаев
ЭДМД 4	2 % всех ЭДМД
ЭДМД 5	3 % всех ЭДМД
ЭДМД 6	Неизвестно
ЭДМД 7	

Примечание: ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса

Table 1. The prevalence of various types of EDMD [5,20].

Types	Frequency of occurrence
EDMD 1	0.13 — 0.2 per 100 thousand 19 % of all EDMD
EDMD 2	22 % of all EDMD
EDMD 3	10 registered cases
EDMD 4	2 % of all EDMD
EDMD 5	3 % of all EDMD
EDMD 6	is unknown
EDMD 7	

Note: EDMD — Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy

превышения верхней границы нормы. У пациентов с преимущественным поражением сердца уровень КФК часто нормальный. То есть повышение КФК может быть полезно для диагностики, но нормальный уровень не исключает наличия ЭДМД [2].
Визуализация скелетных мышц может быть полезным дополнительным инструментом диагностики. Для ЭДМД характерна гипотрофия лопаточных, плечевых и малоберцовых мышц и не характерна компенсаторная гипертрофия мышц другой локализации. Данные визуализирующих исследований мышц могут способствовать дифференциальной диагностике различных мышечных дистрофий [23-25].
Всем пациентам с ЭДМД необходимо проведение тщательного обследования сердечно-сосудистой системы, в том числе физикального, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) и холтеровского мониторингирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) [2, 14, 26-28].
Аномалии ЭКГ при ЭДМД включают предсердные, АВ аритмии, АВ блокады. Часто наблюдаются тахикардии: ФП, ТП, другие наджелудочковые и желудочковые аритмии [2]. Характерно прогрессирование нарушений проводимости до полной поперечной блокады [29, 30].

Lazarte J., et al. (2022) при анализе данных генетического Биобанка Великобритании с использованием полногеномного секвенирования ($n=185990$) выявили 1167 (0,63 %) пациентов с различными мутациями в гене *LMNA*. Они продемонстрировали связь между дефектом белка ламина А/С и аритмиями (ФП, брадиаритмиями, желудочковыми аритмиями, ДКМП и СН (отношение риска (ОР) = 2,21; $p < 0,001$). Частота аритмий или КМП составила 8,43 на 1000 человеко-лет среди носителей варианта дефектного гена *LMNA* и 6,38 на 1000 человеко-лет среди остальных, $p < 0,001$ [31].

ЭХО-КГ при ЭДМД может выявить картину ДКМП. Могут быть выявлены признаки дисфункции желудочков, обусловленные их фиброзом. Часто описывается увеличение предсердий по сравнению с желудочками, особенно на ранних этапах диагностики [26, 32].

Проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца при ЭДМД часто препятствует установленный ЭКС.

При биопсии миокарда может быть выявлен распространенный фиброз предсердий, лежащий в основе патогенеза ЭДМД. Исследование, в которое были включены 8 пациентов с ЭДМД 2, продемонстрировало отсутствие значительного замещающего фиброза при МРТ с усилением гадолинием [32]. МРТ сердца обычно используется для визуализации желудочков и не находит широкого применения для визуализации предсердий из-за невозможности адекватного разрешения изображения в тонкостенных предсердиях. При мышечной дистрофии Дюшена МРТ рекомендуется для выявления фиброза миокарда желудочков, который является ранним признаком поражения миокарда, предшествующим развитию систолической дисфункции [33].

Золотым стандартом диагностики ЭДМД является генетическое тестирование, хотя в настоящее время оно не входит в программы обязательного медицинского страхования. Большинство генетических тестов представляют собой секвенирование панелей генов, связанных с ЭДМД, на основе технологии NGS (Next-generation sequencing — секвенирование следующего поколения) [34, 35].

Риск внезапной сердечной смерти

Специальных шкал для расчета риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с *LMNA*-КМП не существует. С 2019 г. разработана валидизированная шкала для оценки 5-летнего риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖЖТА) при ламинопатиях (<https://lmna-risk-vta.fr>) [36]. В качестве предикторов берутся независимые факторы риска: мужской пол, мутация в гене *LMNA*, АВ блокада первой степени и выше, неустойчивая желудочковая тахикардия и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 45\%$ [37]. 5-летний расчетный порог риска $\geq 7\%$ по этой шкале предсказывает 96,2 % ЖЖТА [36].

Wahbi K., et al. (2019) показали, что среди пациентов с ламинопатиями ($n=444$, среди которых 65 с ЭДМД) у 19,3 % ($n=86$) развились ЖЖТА (3,9 % ежегодной

заболеваемости; 95 % доверительный интервал (ДИ): 3,03–4,69) в среднем за 3,6 лет наблюдения. Среди пациентов с ЖЖТА у 36 % ($n=31$) имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), у 16 % ($n=14$) констатируется ВСС [36,38].

Nakajima K., et al. (2018) показали, что из 110 пациентов с мутациями в гене *LMNA* (из 60 семей с ламинопатиями) у 20 % была диагностирована хроническая СН (ХСН) с ФВ ЛЖ $< 50\%$ при первом обращении, а в течение 5 лет — у 52 %. Злокачественные желудочковые аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ВСС, срабатывание ИКД) при первом визите выявлены у 18 %, в течение 5 лет — у 42 %. В 26 семьях (43 % семей пациентов с ламинопатиями) были отмечены случаи ВСС. В течение 5 лет наблюдения зарегистрировано 17 летальных исходов (19 % пациентов с ламинопатиями), в том числе ВСС — у 4 (4 %), смерть вследствие прогрессирования СН — у 13 (14 %), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 1 (1 % пациентов с ламинопатиями). Это свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе при *LMNA*-КМП [35,37,39].

Тактика ведения

Ведение пациентов с *LMNA*-КМП и ЭДМД 1 включает в себя:

- Профилактику и лечение ССО.
- Превентивные меры против прогрессирования развития скелетной миопатии, включая лечебную физкультуру, поддержку передвижения и реабилитационные мероприятия.
- Операции по устранению контрактур [13].

Тактика ведения при поражении сердца зависит от клинической симптоматики и осложнений.

При ХСН

В 2017 г. появились данные о медикаментозной терапии СН при ЭДМД и других нейромышечных заболеваниях, сделан вывод о целесообразности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Отмечалось ограничение применения бета-блокаторов из-за высокой распространенности АВ-блокад [25,27].

В 2023 г. опубликованы данные об эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов неприлизина, ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа (SGLT-2) при ХСН у пациентов с *LMNA*-КМП. Показано обратное ремоделирование левого желудочка при использовании этих препаратов у пациентов с изолированной *LMNA*-ДКМП [14].

Риски ТЭО

В одном из исследований пациентов с ламинопатиями ($n=76$) была показана высокая распространенность предсердных аритмий, особенно ФП, которые часто предшествуют развитию дисфункции желудочков. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с различными патологическими вариантами гена *LMNA*, включая ЭДМД 2, выше, чем при других типах ДКМП ($n=224$) (ОР = 4,8, 95 % ДИ: 2,2–10,6; $p < 0,05$) [40].

Tremblay-Gravel M., et al. сделали вывод, что высокая частота встречаемости ФП, повышенные риски ТЭО у больных с мутациями в гене *LMNA* обусловлены внутренней предсердной миопатией [41]. Поэтому крайне важно следовать рекомендациям по ведению ФП и ТП у этих больных. Эффективность антитромботической профилактики при ЭДМД не изучалась, но высокий риск возникновения кардиоэмболических инсультов требует их адекватной профилактики [42,43].

Нарушения ритма и проводимости сердца: ИКД, ЭКС, СРТ

Исходя из рекомендаций Американского общества кардиологов, установка ЭКС показана пациентам с ЭДМД с любой степенью АВ-блокады, включая блокаду первой степени, из-за частого прогрессирования до полной АВ-блокады [44].

В настоящее время нет четких рекомендаций по применению антиаритмических средств и абляции при желудочковых аритмиях у пациентов с *LMNA*-КМП. Учитывая расположение субстрата и высокий риск рецидива аритмии, абляция при желудочковых аритмиях у этих пациентов не проводится [45]. Sidhu K., et al. наблюдали в течение двух лет пациентов с *LMNA*-КМП с имплантацией ИКД для первичной (n=27) или вторичной профилактики (n= 16). Частота развития желудочковых тахикардий была значительно выше у пациентов, получавших ИКД в качестве вторичной профилактики (28±40,9 по сравнению с 3,6±7,3 эпизодами на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [46].

У пациентов с *LMNA*-ЭДМД также применяется сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), хотя из-за редкой встречаемости эффективность и безопасность ее при ЭДМД изучена недостаточно [44]. Sidhu K., et al. провели ретроспективный анализ результатов СРТ у пациентов с *LMNA*-КМП (n=105, средний возраст 51±10 лет). За фактор, отражающий положительный ответ при СРТ, взяли повышение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ через 6 месяцев после имплантации. Среднее изменение ФВ ЛЖ через 6 месяцев после СРТ составило 4±9%. Положительный эффект от СРТ наблюдался у 38% и был связан с более низким исходным значением ФВ ЛЖ ($\leq 45\%$) или высоким процентом электрокардиостимуляции ($\geq 50\%$) правого желудочка перед СРТ у пациентов с уже имеющимся ЭКС. У пациентов, которым СРТ была выполнена строго в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (класс I), частота ответа составила 61%. Медиана предполагаемой разницы в выживаемости без сердечно-сосудистых событий у тех, кто ответил на СРТ, составила 1,3 года ($p=0,04$). Таким образом, показано, что у пациентов с *LMNA*-КМП СРТ способствует улучшению систолической функции ЛЖ при наличии строгих показаний к имплантации и выживаемости [47].

Трансплантация сердца

Случаи трансплантации сердца описаны у пациентов с ЭДМД при терминальной СН [48, 49]. Но трансплантация сердца или имплантация устройств, поддерживающих работу ЛЖ, при *LMNA*-КМП обычно не проводится в связи с аритмогенными осложнениями [48].

Перспективные патогенетические методы лечения LMNA-КМП

В настоящее время изучаются новые перспективные методы лечения пациентов с ламинопатиями ввиду улучшения диагностики данной патологии [50]. На моделях животных изучается возможность влияния на митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК), патологическая активность которой доказанно повышается при мутациях в гене *LMNA*. Терапия ингибиторами МАПК показала положительный эффект на моделях мышей. В 2023 г. завершена 2-я фаза клинического исследования низкомолекулярного селективного ингибитора МАПК p38a — препарата ARRY-371797 (PF-07265803). Оценивалось влияние препарата на функциональную способность пациента и функцию сердца у пациентов с ДКМП, связанной с *LMNA*. Пациенты (n=36) с СН II-III класса по NYHA получали ARRY-371797 по 100 или 400 мг два раза в день в течение 48 недель. Показаны положительные эффекты изучаемого препарата: повышение функциональных возможностей пациентов и снижение концентрации натрийуретического пептида на фоне лечения. Т.е. ингибирование МАПК p38a данным препаратом может обеспечить новый терапевтический подход в лечении *LMNA*-КМП. В настоящее время проходит 3 фаза двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования REAL-DCM, изучающего влияние лечения препаратом ARRY-371797 на функциональные возможности, биомаркеры сердца и показатели качества жизни пациентов с *LMNA*-ДКМП [51].

Клинический случай

До 3-х лет пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. С 3-х лет отмечалось прогрессирующее нарушение походки, слабость мышц голеней и стоп (рисунок 3). Диагностирована спинальная мышечная атрофия. В дальнейшем наблюдалось медленное прогрессирование симптоматики миопатии. С 8 лет наблюдалось развитие контрактур локтевых суставов. С 11 лет больная стала передвигаться в инвалидном кресле. С 14 лет присоединились контрактуры голеностопных суставов, с 20 лет — коленных и тазобедренных суставов, в большей степени справа.

В 2008 г. в возрасте 24 лет впервые диагностирована ФП, пароксизмальная форма, с частотой 150-160 в минуту. Первоначально больная отмечала редкие пароксизмы 1 раз в полгода, купируемые приемом амиодарона. Со временем приступы ФП стали чаще, с 2015 по 2016 гг. — терапия кордароном, осложнившаяся развитием тиреотоксикоза, в течение 2 лет проводилось лечение тирозолом. С 2018 г. — постоянная форма ФП. В связи с выявленным ворсинчатым полипом прямой кишки и вероятностью геморрагических осложнений, от антикоагулянтной терапии отказывалась. В связи с развитием отека Квинке на метопролола сукцинат от приема других бета-блокаторов также отказывалась, принимала ивабрадин 5 мг.



Рисунок 3. Фото пациентки в 4 года: способна самостоятельно ходить, начало проявлений мышечной слабости (Все материалы размещены с согласия пациентки)

Figure 3. Patient’s photo to 4 years old: she is able to walk independently, the beginning of manifestations of muscle weakness (All materials are posted with the patient’s consent)

В возрасте 27 лет в 2011 г. пациентке проведено клинико-генеалогическое исследование и ДНК-диагностика: выявлена мутация с.745С> Т в гене *LMNA*. Наследственный анамнез отягощен: у отца с двух лет отмечалась сходная клиническая симптоматика, летальный исход в 27 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. На основании данных фенотипа, отягощенной наследственности и ДНК-диагностики установлен диагноз: Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, тип наследования аутосомно-доминантный.

В 2016 г. на ЭКГ зарегистрирована АВ блокада 1 степени. При ХМ-ЭКГ выявлены периоды асистолии продолжительностью >3 секунд. Диагностирован синдром слабости синусового узла (синдром тахи-бради). Имплантирован ЭКС.

С 2017 г. отмечается повышение АД до 200/110 мм рт.ст., назначен лозартан 25 мг в сутки (ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора не переносит в связи с развитием кашля). В июне 2018 г. — головокружение, нарушение речи по типу дизартрии, нарастание неврологической симптоматики в виде присоединения моторной афазии и правостороннего умеренного гемипареза. При компьютерной томографии головного мозга очаговое поражение вещества головного мозга не выявлено, в динамике описана зона ишемии в обоих полушариях мозжечка, диагностирован ишемический инсульт в вертебробазилярной системе и бассейне левой средней мозговой артерии. При компьютерной томографии головного мозга от 2020 г. выявлены кистозно-глиозные изменения полушарий мозжечка, левой лобно-височной области. Рекомендована антикоагулянтная терапия.

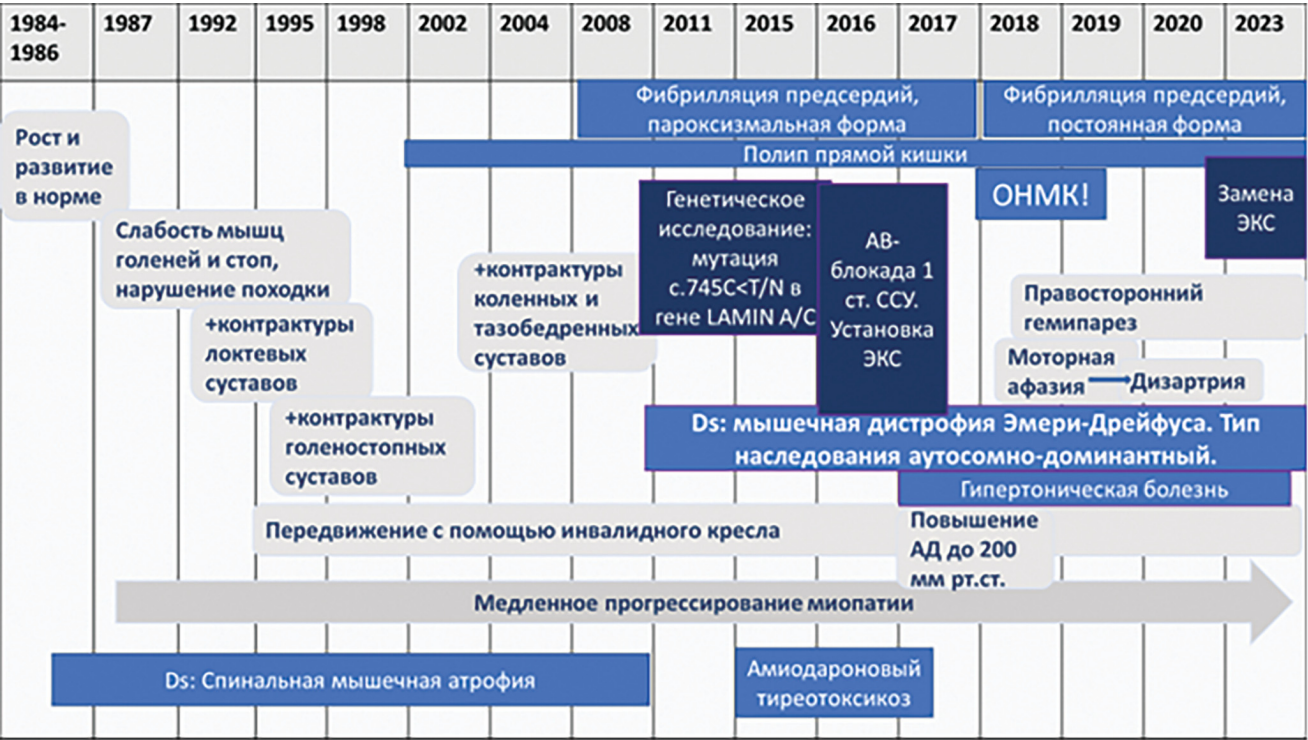


Рисунок 4. Анамнез пациентки

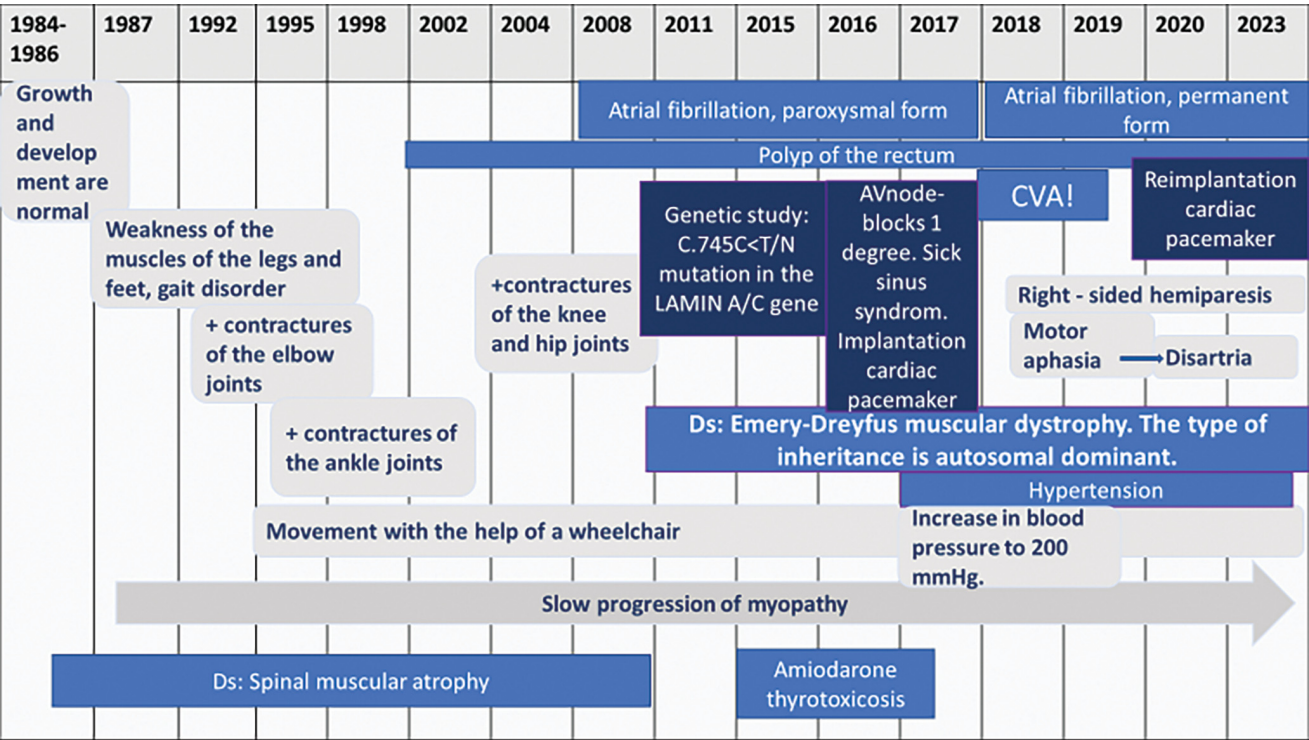


Figure 4. Patient's anamnesis

В июне 2023 г. отмечена аварийная работа ЭКС: истощение элементов питания, перелом предсердного электрода. Проведена реимплантация двухкамерного ЭКС BIOTRONIK в режиме DDD-60.

В сентябре 2023 г. в возрасте 40 лет обратилась к кардиологу с жалобами на перебои в работе сердца, жгучие боли в левой половине грудной клетки на фоне повышения АД до 150/100 мм рт.ст. без связи с физической нагрузкой, купирующиеся приемом нитроглицерина или проходящие самостоятельно в течение 5 минут. При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Передвигается на инвалидном кресле-коляске, самостоятельно пересаживается на прикроватный туалет, принимает пищу (рисунок 5). Кожа и видимые слизистые бледной окраски, нормальной влажности. Индекс массы тела — 11 кг/м². В неврологическом статусе обращает на себя внимание легкая сглаженность правой носогубной складки, снижение слуха справа, умеренная дизартрия с атрофией мышц языка. Тетрапарез с выраженной гипотрофией мышц тазово-перианальной группы, плечевого пояса (с формированием симптома «крылатовидных лопаток») и проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Снижение силы в проксимальных отделах руки до 3 баллов, в кисти справа — до 3 баллов, слева — 4 балла, в проксимальных и дистальных мышцах ног — до 3 баллов с формированием патологической варусной установки стоп. Сгибательные контрактуры в локтевых суставах до 110, в правом коленном суставе — до 90, в левом — до 140 градусов. Сухожильные рефлексы вызываются с бицепса с двух сторон, остальные — торпидные. По шкале Рэнкин 4 балла. Дыхание самостоятельное, свободное, аускультативно ослаблено в нижних отделах



Рисунок 5. Фото пациентки в 40 лет (Все материалы размещены с согласия пациентки)
Figure 5. Patient's photo 40 years old (All materials are posted with the patient's consent)

легких с двух сторон. Сатурация 98 %. Область сердца визуально не изменена. При аускультации сердца тоны сердца приглушены, ритм неправильный, систолический шум в проекции трикуспидального клапана с проведением в правую подмышечную область, усиливающийся на вдохе. ЧСС 69 в мин, дефицита пульса нет. Артериальное давление 115/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симметричный, участвует в акте дыхания. Стул регулярный, без особенностей. Мочеиспускание самостоятельное. Дизурии нет.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание уровень липопротеинов низкой плотности 2,3 ммоль/л, который не соответствует целевому

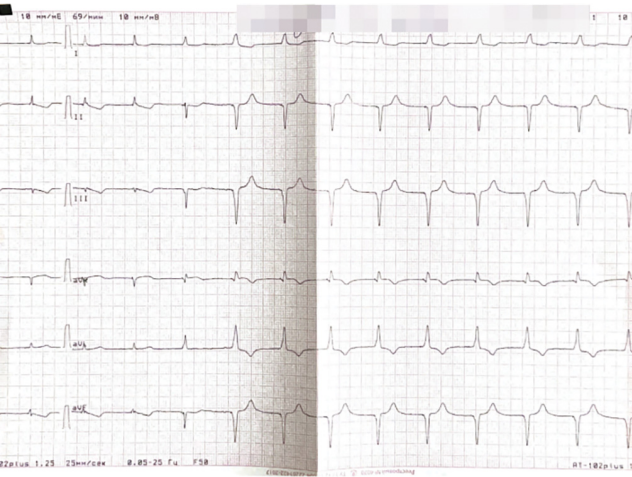


Рисунок 6. ЭКГ от сентября 2023 года
Figure 6. ECG from September 2023

Таблица 2. Показатели ЭХО-КГ с 2017 по 2023 гг.

Показатели ЭХО-КГ	2017 г.	2020 г.	2023 г.
Т _{МЖП} , см	0,7	0,8	0,55
Т _{ЗСЛЖ} , см	1,0	0,8	0,55
КДО ЛЖ, мл	79	-	46
КСО ЛЖ, мл	32	-	15
ФВ ЛЖ, %	60	69	66
КСР ЛЖ, см	3,8	2,1	2,51
КДР ЛЖ, см	4,2	3,6	4,59
ПП, см	3,9х3,6	4,0х3,5	4,54х4,79
V ПП, мл	33	44	59
ЛП, см	3,3	3,6	3,75
V ЛП, мл	38	40	57
КДР ПЖ, см	2,5	2,5	2,37
СДЛА, мм Нг	28	33	39
Допплеро- графия	MP I ст. TR II ст. LP I ст.	MP I ст. TR II ст. LP I ст.	MP I ст. TR III ст. LP I ст.

Примечание: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объём; КСО — конечно-систолический объём; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; V — объём; КДР ПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; MP, TR, LP — митральная, трикуспидальная, легочная регургитации; ст. — степени

при очень высоком риске ССО у данной пациентки (<1,4 ммоль/л). Общая креатинфосфокиназа 27 Ед/л сохраняется в пределах референсных значений, что не является исключением при ЭДМД (норма <165 Ед/л). NTproBNP 145 пг/мл (норма <125 пг/мл, при ХСН <300 пг/мл).

На ЭКГ зарегистрирован АВ ритм, с 3-го комплекса — ритм ЭКС, ЧСС 69 уд/мин, изменения миокарда в нижней стенке левого желудочка (рисунок 6).

При ЭХО-КГ с 2017 по 2023 гг. (таблица 2) отмечается уменьшение объёма левого желудочка, увеличение предсердий, систолического давления в легочной артерии, прогрессирование трикуспидальной регургитации, обусловленной нарушением смыкания створок клапана из-за электрода ЭКС (рисунок 7а, 7б).

Учитывая жалобы, данные анамнеза, клинической картины, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, у пациентки можно сформулировать диагноз:

Основное заболевание: Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, аутосомно-доминантная форма, генетическое исследование от 2011 г.: мутация с.745С>Т в гене LMNA, связанная с LMNA-КМП.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия 3 степени, контролируемая, риск ССО очень высокий. Дислипидемия IIВ типа.

Осложнения: 1. Синдром слабости синусового узла (синдром тахи-бради форма). АВ-блокада 1 степени. Постоянная ЭКС от 2016 г., реимплантация ЭКС BIO-TRONIK от 06.2023 г. в режиме DDD-60.

2. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. EHRA IIA. CHA2DS2-VASC 4 балла. HAS-BLED 3 балла.

Таблица 2. Echocardiography parameters from 2017 to 2023

Echo parameter	2017	2020	2023
IVSTd, cm	0.7	0.8	0.55
LV PWTd, cm	1.0	0.8	0.55
LV EDV, ml	79	-	46
LV ESV, ml	32	-	15
LV EF, %	60	69	66
LV ESD, cm	3.8	2.1	2.51
LV EDD, cm	4.2	3.6	4.59
RA, cm	3.9х3.6	4.0х3.5	4.54х4.79
RA V, ml	33	44	59
LA, cm	3.3	3.6	3.75
LA V, ml	38	40	57
RV EDD, cm	2.5	2.5	2.37
PASP, mm Hg	28	33	39
Doppler ECHO	MR I TR II PR I	MR I TR II PR I	MR I TR III PR I

Note: IVSTd — thickness of the interventricular septum in the diastole; LV — left ventricle, PWTd — thickness of the posterior wall in the diastole; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; EF — ejection fraction; ESD — end-systolic dimension; EDD — end-diastolic dimension; RA — right atrium; LA — left atrium; V — volume; RV — right ventricle; PASP — systolic pressure of the pulmonary artery; MR — mitral regurgitation, TR — tricuspid regurgitation, PR — pulmonary regurgitation

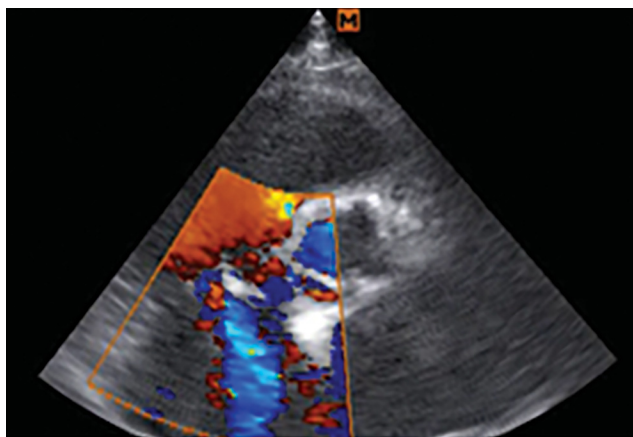


Рисунок 7а. Парастеральная позиция по короткой оси. Режим цветового доплеровского картирования. Синим цветом показан поток трикуспидальной регургитации

Figure 7a. Parasternal short axis view. Color Doppler mapping mode. Tricuspid regurgitation (Blue flow)

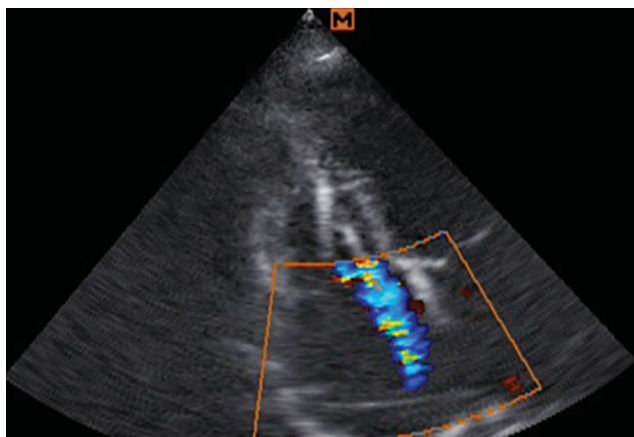


Рисунок 7б. Апикальная четырехкамерная позиция. Режим цветового доплеровского картирования. Синим цветом показан поток трикуспидальной регургитации

Figure 7b. Apical four-chamber view. Color Doppler mapping mode. Tricuspid regurgitation (Blue flow)

3. Последствия перенесенного ОНМК по ишемическому типу в вертебробазилярной системе и в бассейне левой средней мозговой артерии от 2018 г., кардиоэмболический патогенетический вариант.

По классификации MOGES, данный вариант LMNA-КМП можно представить как [26]:

$M_{ND[AF, AVB]} O_{HM} G_{AD} E_{G LMNAc.745C<T/N} S_{A-I}$

По классификации MORAL-STAGE [52]:

$M_{ND[AVB, AF]} O_{H+M} R_{LVTA(SCD) - 11,9\%, HF - 3,9\% - 1 \text{ y.o.}; 10,2\% - 3 \text{ y.o.}} A_{27} L_I$
 $S_{I-1} T_{S[AF+PM]} A_{AF+AVB} G_{AD} E_{G LMNAc.745C<T/N}$

У данной пациентки со временем высоко вероятно развитие ХСН: 3,9% в течение 1 года, 10,2% — в течение 3 лет. Риск возникновения опасных для жизни желудочковых тахикардий в течение 5 лет — 12,6%.

Рекомендовано продолжение гипотензивной терапии (лозартан 50 мг в сутки), антикоагулянтной терапии (апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). Ивабрадин 5 мг заменен на небиволол 2,5 мг в сутки. К терапии добавлена гиполипидемическая терапия — питавастатин 4 мг в сутки.

Таким образом, у пациентки имеется характерная для ЭДМД триада симптомов. При тщательном сборе анамнеза и по данным осмотра, отмечались медленное прогрессирование симптоматики мышечной слабости и гипотрофии, раннее возникновение контрактур суставов, а также нарушения ритма и проводимости. Это позволило предположить наличие генетически обусловленного кардионеврологического заболевания, провести генетическое исследование, по результатам которого был установлен окончательный диагноз ЭДМД с формированием LMNA-КМП.

Заключение

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 2 типа и другие ламинопатии — это редкие заболевания, которых объединяет мутации в гене LMNA, харак-

теризующиеся схожими фенотипами поражения сердца — LMNA-КМП.

Представлен клинический пример, в котором отражены аспекты клинического течения заболевания, определена и классифицирована КМП согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического сообщества, MOGES, MORAL-STAGE, рассчитаны риски развития ХСН, ВСС для данной пациентки.

Несмотря на недостаточную изученность редких генетических заболеваний, при ведении пациентов целесообразно учитывать общепринятые стратегии профилактики ССО, в т.ч. своевременно назначать антикоагулянтную терапию при ФП для профилактики ТЭО, учитывая высокие риски нарушений проводимости, ЖЖТА, ВСС, рассматривать раннюю установку ЭКС/ИКД/СРТ для сохранения качества жизни и улучшения прогноза. Ведение пациентов с ЭДМД и LMNA-КМП требует участия мультидисциплинарной команды, включающей невролога, кардиолога, аритмолога, реабилитолога, терапевта, ортопеда, генетика и др.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Резник Е.В.: научное руководство, разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала

Ковалева А.А.: разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала, предоставление иллюстраций, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Шурдумова М.Х.: анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Емельянович Д.Е.: сбор данных, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Смирнов А.П.: научное руководство, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Воинова В.Ю.: научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Resnik E.V.: scientific guidance, concept development, writing the text of the article, data collection and material processing

Kovaleva A.A.: concept development, writing the text of the article, data collection and processing of the material, communication with the patient, providing illustrations, interaction with the editorial board in the process of preparing the publication and printing

Shurdumova M.Kh.: analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content.

Emelyanovich D.E.: data collection, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Smirnov A.P.: scientific guidance, critical revision of the article for important intellectual content

Voinova V.Y.: scientific guidance, analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Список литературы/References:

- De-Ann M Pillers, Nicholas H Von Bergen. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a test case for precision medicine. *The Application of Clinical Genetics*. Feb. 24. 2016; 9: 27-32. doi: 10.2147/TACG.S75028
- Wang S, Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. *Int Heart J*. 2019 Jan 25;60(1):12-18. doi: 10.1536/ihj.17-604. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518714.
- Agnieszka Madej-Pilarczyk. Clinical aspects of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Journal Nucleus* 2018; 9: 314-320. doi: 10.1080/19491034.2018.1462635
- Jonathan T. Lu, Antoine Muchir, Peter L. Nagy et al. LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech*. 2011; 4(5): 562–568. doi.org/10.1242/dmm.006346
- Catalog of Genes and Diseases from OMIM: Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked; EDMD1. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/310300>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2, Autosomal dominant; EDMD2. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/181350>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 3, Autosomal recessive; EDMD3 <https://omim.org/entry/616516>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 4, Autosomal dominant; EDMD4. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/612998>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 5, Autosomal dominant; EDMD5. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/612999>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 6, X-linked; EDMD6. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/300163>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 7, Autosomal; EDMD7. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/614302>. (date of the application: 10.08.2024)
- Emery-Dreifuss muscular dystrophy — Genetic Testing Registry [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0410189/>. (date of the application: 10.08.2024).
- Haque, F., Mazzeo, D., Patel, J. T., et al. Mammalian SUN protein interaction networks at the inner nuclear membrane and their role in laminopathy disease processes. *J. Biol. Chem*. 2010; 285: 3487-3498. doi: 10.1074/jbc.M109.071910
- Bione S, Maestrini E, Rivella S et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1994 Dec; 8(4): 323-7. doi: 10.1038/ng1294-323.
- Coutinho HD, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF et al. Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinsonin-Gilford progeria syndrome as a model. *Immun Ageing*. 2009 Apr 20; 6: 4. doi: 10.1186/1742-4933-6-4.
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999 Mar; 21(3): 285-8. doi: 10.1038/6799.
- Holaska JM. Emerin and the nuclear lamina in muscle and cardiac disease. *Circ Res*. 2008 Jul 3; 103(1): 16-23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.172197.
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005 Jan; 83(1): 79-83. doi: 10.1007/s00109-004-0589-1.
- Crasto S, My I, Di Pasquale E. The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Front Physiol*. 2020 Jul 3; 11: 761. doi: 10.3389/fphys.2020.00761.
- Rosario KF, Karra R, Amos K et al. LMNA Cardiomyopathy: Important Considerations for the Heart Failure Clinician. *J Card Fail*. 2023 Dec; 29(12): 1657-1666. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.016.
- Wolf CM, Wang L, Alcalai R et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Feb; 44(2): 293-303. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.11.008.
- Lee J, Termglinchan V, Diecke S et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy. *Nature*. 2019 Aug; 572(7769): 335-340. doi: 10.1038/s41586-019-1406-x.
- Shah PP, Lv W, Rhoades JH et al. Pathogenic LMNA variants disrupt cardiac lamina-chromatin interactions and de-repress alternative fate genes. *Cell Stem Cell*. 2021 May 6; 28(5): 938-954.e9. doi: 10.1016/j.stem.2020.12.016.
- Zhang M, Chen J, Si D et al. Whole exome sequencing identifies a novel EMD mutation in a Chinese family with dilated cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2014 Jul 5; 15: 77. doi: 10.1186/1471-2350-15-77.
- Mah JK, Korngut L, Fiest KM et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jan; 43(1): 163-77. doi: 10.1017/cjn.2015.311.
- Bonne G, Leturcq F, Ben Yaou R. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. 2004 Sep 29. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1436/> (date of the application: 10.08.2024).
- Menezes, L.B. Waddell, F.J. Evesson et al. Importance and challenge of making an early diagnosis in LMNA-related muscular dystrophy. *Neurology*. Apr 2012; 78(16): 1258-1263. doi: 10.1212/WNL.0b013e318250d839
- Maggi L, Carboni N, Bernasconi P. Skeletal Muscle Laminopathies: A Review of Clinical and Molecular Features. *Cells*. 2016 Aug 11; 5(3):33. doi.org/10.3390/cells5030033.
- Lin HT, Liu X, Zhang W et al. Muscle Magnetic Resonance Imaging in Patients with Various Clinical Subtypes of LMNA-Related Muscular Dystrophy. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jun 20; 131(12): 1472-1479. doi: 10.4103/0366-6999.233957.

24. Deconinck N, Dion E, Ben Yaou R. Differentiating Emery-Dreifuss muscular dystrophy and collagen VI-related myopathies using a specific CT scanner pattern. *Neuromuscul Disord*. 2010 Aug; 20(8): 517-23. doi: 10.1016/j.nmd.2010.04.009.
25. Sommerville RB, Vincenti MG, Winborn K et al. Diagnosis and management of adult hereditary cardio-neuromuscular disorders: A model for the multidisciplinary care of complex genetic disorders. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Jan; 27(1): 51-58. doi: 10.1016/j.tcm.2016.06.005.
26. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Tyminska A et al. Echocardiographic Features of Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Cardiol Res Pract*. 2021 Feb 4; 2021: 8812044. doi.org/10.1155/2021/8812044.
27. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26; 136(13): 200-231. doi: 10.1161/CIR.0000000000000526.
28. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1; 44(37): 3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
29. Wożakowska-Kapton B., Bąkowski D. Atrial paralysis due to progression of cardiac disease in a patient with Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J* 2011; 18: 2: 189–193. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21432827/> (date of the application: 10.08.2024).
30. Achmad C, Zada A, Affani M, et al. A novel de novo mutation in Lamin A/C gene in Emery Dreifuss Muscular Dystrophy patient with atrial paralysis. *J Atr Fibrillation*. 2017 Apr 30; 9(6): 1511. doi.org/10.4022/jafib.1511.
31. Lazarte J, Jurgens SJ, Choi SH et al. LMNA Variants and Risk of Adult-Onset Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 5; 80(1): 50-59. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.035.
32. Smith GC, Kinali M, Prasad SK et al. Primary myocardial dysfunction in autosomal dominant EDMD. A tissue doppler and cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006; 8(5): 723-30. doi: 10.1080/10976640600723862.
33. Harrison JL, Sohns C, Linton NW et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Apr; 8(2): 270-8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002066.
34. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Dec 1; 5(12): 1574-1587. doi: 10.1002/acn3.649.
35. Park J, Oh HM, Park HJ, et al. Usefulness of comprehensive targeted multigene panel sequencing for neuromuscular disorders in Korean patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Oct; 7(10): e00947. doi.org/10.1002/mgg3.947.
36. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23; 140(4): 293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
37. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T et al. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. *Circ J*. 2018 Oct 25; 82(11): 2707-2714. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0339.
38. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31; 59(5): 493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
39. Мельник О.В., Малашичева А.Б., Фомичева Ю.В. и др. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(10): 72–77. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-72-77.
40. Melnik O.V., Malashicheva A.B., Fomicheva Yu.V. et al. Clinical and diagnostic difficulties in laminopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(10): 72–77. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-72-77 [in Russian].
41. van Rijsingen IA, Bakker A, Azim D et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20; 168(1): 472-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.118.
42. Tremblay-Gravel M, Ichimura K, Picard K et al. Intrinsic Atrial Myopathy Precedes Left Ventricular Dysfunction and Predicts Atrial Fibrillation in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Feb; 16(1): e003480. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003480.
43. Finsterer J, Stöllberger C, Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol*. 2012 Jul-Aug; 45(4): 376-384. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.02.003.
44. Heller SA, Shih R, Kalra R et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020 Apr; 61(4): 436-448. doi: 10.1002/mus.26782.
45. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22; 61(3): 6-75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007.
46. Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM et al. Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Aug; 9(8): 004357. doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004357.
47. Sidhu K, Han L, Picard KCI et al. Ventricular tachycardia in cardiomyopathy: Characteristics and considerations for device programming. *Heart Rhythm*. 2020 Oct; 17(10): 1704-1710. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.023.
48. Sidhu K, Castrini AI, Parikh V et al. The response to cardiac resynchronization therapy in LMNA cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022 Apr; 24(4): 685-693. doi: 10.1002/ehf.2463.
49. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov; 16(11): 301-372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
50. Dell'Amore A, Botta L, Martin Suarez S et al. Heart transplantation in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy: case reports. *Transplant Proc*. 2007 Dec; 39(10): 3538-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.076.
51. Atsuki En, Hanumakumar Bogireddi, Briana Thomas, et al. Pervasive nuclear envelope ruptures precede ECM signaling and disease onset without activating cGAS-STING in Lamin-cardiomyopathy mice. *Cell Reports*. 2024 June 25; 43(6): 114284. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114284.
52. MacRae CA, Taylor MRG, Mestroni L, et al. Efficacy and Safety of ARRY-371797 in LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy: A Phase 2 Study. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Feb; 16(1): e003730. doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003730.
53. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В., и др. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(15):5259. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259>.
54. Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V., et al. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(15): 5259. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259> [in Russian].

Информация об авторах

Резник Елена Владимировна  — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, e-mail: elena-resnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Анастасия Алексеевна Ковалёва — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: platina17_10@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-7711-1836>

Марина Хасановна Шурдумова — к.м.н., доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», заведующий отделением неврологии для больных с ОНМК ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Дмитрий Евгеньевич Емельянович — к.м.н., заведующий отделением кардиологии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: dmitryemel@mail.ru

Андрей Павлович Смирнов — главный врач, врач-невролог ГБУЗ «ГП № 212 ДЗМ», доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, e-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., заведующая отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Information about the authors

Elena V. Reznik  — MD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty/Institution of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after. Acad-

emician G.M. Savelyeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Anastasia A. Kovaleva — Senior laboratory assistant of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: platina17_10@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-7711-1836>

Marina Kh. Shurdumova — PhD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology for Patients with Acute Cerebrovascular Accidents of the City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Dmitriy E. Emelyanovich — PhD, Head of the Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Department of Health of the City of Moscow", Moscow, e-mail: dmitryemel@mail.ru

Andrey P. Smirnov — Chief physician, neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution "GP No. 212 of the Health Department of the City of Moscow", Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation", Moscow, e-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Victoria Y. Voinova — MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogova, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Комментарий от пациентки:

Я родилась в Пензе, но в возрасте 23 лет уехала в Москву, где живу уже 15 лет. Ранее училась в ПФ МНЭПУ на психолога, но по профессии работать не стала. В какой-то момент я поняла, что не хочу слушать жалобы абсолютно здоровых и благополучных людей. На этом я не остановилась, в 2016 году отучилась на имидж-стилиста, а в этом году постигла азы профессии, популярность которой растёт день ото дня — SMM-специалист. Ещё я всегда организовывала концерты в детских домах своими силами. После — это стало моей профессией, я работала менеджером проектов в благотворительном фонде 15 лет.

В инвалидной коляске я оказалась в возрасте 11 лет. У меня генетическое заболевание, мышечная дистрофия, но это никогда не мешало мне в общении с людьми. Так, в детстве я дружила со всеми ребятами, которые меня окружали. Мы вместе гуляли, лазали в детский сад за яблоками, катались на каруселях. У нас было счастливое детство!

В коляску я села постепенно, но принять не могла её и себя в ней больше года. Но спустя время поняла, что другого выхода нет. Даже передвигаясь таким образом, можно жить интересно и счастливо.

Людям, которые никогда не сидели в инвалидной коляске, я была хотела напомнить о том, что мы не отличаемся от Вас! Просто нуждаемся в большем удобстве по жизни. Радует, когда вы не встаёте на наши парковочные места, не встаёте ногами на унитаз в спец. туалетах.

Если видите человек в коляске, не бойтесь спросить о том, нужна ли ему помощь. Не одергивайте детей, когда они проявляют интерес к людям с инвалидностью. Просто сумейте объяснить ребёнку, что мы передвигаемся по-другому. Будьте более чуткими, не бойтесь проявлять к нам любовь.